

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

Estado dinámico del tracto urinario inferior postradioterapia pélvica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Santiago Belén Méndez Rubio

Directores

J. Salinas Casado
A. Silmi Moyano

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

Urología



TESIS DOCTORAL

**Estado dinámico del tracto urinario inferior
postradioterapia pélvica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Santiago Belén Méndez Rubio

Director

J. Salinas Casado

Codirector

A. Silmi Moyano

A mis padres Santiago y Cristina “In memoriam”.

A mi esposa Paloma.

A mi hija Belén.

A mi padrino y, más que primo, hermano José María y a Leonor.

A mi ahijado y sobrino Pablo y a Margarita.

A mi sobrino José Mari y a Raquel.

A mi prima Mina.

A los niños José Mari, Pablo y Elena.

A mi amigo Alberto.

A mis amigos Gilda, Ascen y Silvia.

Agradecimientos

A mis padres, por darme absolutamente todo: su cariño, sus valores y lo necesario para elegir mi futuro y formarme como ser humano. A mi padre por transmitirme su saber, su amor a la música, sus inquietudes intelectuales y humanas, así como su integridad.

A Paloma, por su inmensa paciencia y por su “ultimátum” para acabar esta tesis. Por enseñarme que lo que importa es hacer lo que se debe hacer, sin esperar nada a cambio.

A Belén, por su ejemplo de bondad, ilusión, constancia y entrega al estudio.

A José María, por darme ejemplo con su entrega al estudio y a la Cirugía. Por continuar luchando.

Al Dr. Salinas, por enseñarme el arte y la ciencia de la Urodinámica, por su inmensa ayuda, entrega, disponibilidad y todo el material que me ha ofrecido durante estos años. Por su continuo seguimiento e incesante empuje. Sin él, nunca habría presentado esta tesis.

A los Drs. Jesús Sánchez Díaz y Oscar Hernando del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por su gran ayuda en los aspectos metodológicos y el análisis estadístico de los datos.

A D. Manuel Espantaleón, de la Biblioteca de Ciencias de la Salud del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y al personal de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III, por su inmensa, continuada y desinteresada ayuda en la consecución de cuantas referencias bibliográficas les he solicitado.

Al Dr. Virseda Chamorro por su colaboración.

A Mina, por permitirme redactar en familia el final de la tesis, en la paz de su casa, a orillas del Fluminus Anae, en las proximidades de Augusta Emérita.

A la Junta Provincial de Madrid de la Asociación Española Contra el Cáncer, por las facilidades que me han dado para la realización de esta tesis.

Al Dr. Platas, por hacer posible que siga realizando estudios urodinámicos.

A todos los que han contribuido a mi formación como médico y urólogo.

Con todo mi afecto y gratitud.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía
(Urología)

Estado dinámico del tracto urinario inferior
postradioterapia pélvica



Santiago Belén Méndez Rubio

Madrid 2013

*“Porque sólo puede existir duda donde existe una pregunta,
una pregunta sólo donde existe una respuesta,
y ésta, sólo donde algo puede ser dicho”.*

L. Wittgenstein, Tractatus Logico-Philosophicus, 6.51

Tabla de contenidos

I.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.-Aspectos anatomofisiológicos.....	1
1.1.1 Anatomía del Tracto Urinario Inferior.....	1
1.1.1.1 Vejiga	1
1.1.1.1.1 Situación y relaciones anatómicas	1
1.1.1.1.2 Fijación de la vejiga	3
1.1.1.1.3 Estructura de la vejiga	4
1.1.1.1.3.1 Capa mucosa.....	5
1.1.1.1.3.2 Capa muscular	6
1.1.1.1.3.3 Adventicia	7
1.1.1.2 Próstata	8
1.1.1.3 Uretra	10
1.1.1.3.1 Uretra masculina	10
1.1.1.3.2 Uretra femenina	13
1.1.1.4 Inervación funcional del Tracto Urinario Inferior	14
1.1.1.4.1 Sistema nervioso central (SNC)	14
1.1.1.4.2 Sistema nervioso periférico.....	17
1.1.1.4.2.1 Sistema nervioso autónomo	17
1.1.1.4.2.1.1 Parasimpático	17
1.1.1.4.2.1.2 Simpático	17
1.1.1.4.2.2 Fibras somáticas.....	18
1.1.2 Principios fisiológicos del tracto urinario inferior	19
1.1.2.1 Fase de llenado	19
1.1.2.2 Fase de vaciado o miccional	21
1.1.2.3 Mecanismos de continencia	24
1.1.2.4 Concepto de subunidad funcional	26
1.1.3 Otras vísceras pélvicas	28
1.1.3.1 Útero.....	28
1.1.3.1.1 Cuerpo uterino	28

Tabla de contenidos

1.1.3.1.2 Cuello uterino o “cérvix”	28
1.1.3.1.3 Medios de fijación del útero:	29
1.1.3.2 Colon sigmoideo y recto	30
1.1.3.1.1 Sigma	30
1.1.3.1.2 Recto	30
1.2.- Tumores Pélvicos	33
1.2.1 Cáncer de próstata.....	33
1.2.1.1 Epidemiología	33
1.2.1.2 Anatomía Patológica.....	34
1.2.1.3 Tratamiento radioterápico	35
1.2.2 Cáncer de vejiga	36
1.2.2.1 Epidemiología.	36
1.2.2.2 Anatomía Patológica.....	37
1.2.2.3 Tratamiento Radioterápico.....	38
1.2.3 Cáncer de útero	38
1.2.3.1 Cáncer de endometrio.....	38
1.2.3.2 Cáncer de cuello uterino.....	39
1.2.4 Cáncer colorectal'.....	39
1.3.- Radioterapia. Aspectos generales.	43
1.3.1 Historia. Cuadro sinóptico.....	43
1.3.2 Definición	43
1.3.3 Cuadro del tipo de radiaciones empleadas.....	44
1.3.4 Unidades de radiación.	44
1.3.4.1 Unidades de actividad (el Becquerel)	45
1.3.4.2 Unidades de exposición (el Roentgen)	45
1.3.4.3 Unidades de dosis absorbida (el Gray y el Rad).....	46
1.3.4.4 Dosis equivalente (el Sievert y el Rem).....	46
1.3.5 Clasificación de la radioterapia	47
1.3.5.1 Según la finalidad del tratamiento	48

Tabla de contenidos

1.3.5.2 Según el tiempo de la irradiación	48
1.3.5.3 Según la distancia de las fuentes de radiación empleadas para la radioterapia	49
1.3.5.3.1 Braquiterapia o curiterapia.	49
1.3.5.3.2 Teleterapia o radioterapia externa.	50
1.3.6 Dispositivos de radioterapia	51
1.3.6.1 3D-CRT (Dimensional Conformal Radiotherapy) Radioterapia conformacional dimensional.	52
1.3.6.2 Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).....	53
1.3.6.3 Tomoterapia	53
1.3.6.4 IGRT (Radioterapia guiada por imagen).....	53
1.3.6.5 Radioterapia estereotáctica/Radiocirugía	54
1.3.6.6 Radioterapia intraoperatoria (RIO).....	54
1.3.7 Efecto celular de las radiaciones ionizantes	54
1.3.8 Efectos adversos de la radioterapia pélvica	57
1.3.8.1 Definición de toxicidad	57
1.3.8.2 La vejiga como órgano de riesgo	58
1.3.8.2.1 Clasificación de los efectos de la radioterapia según el tiempo transcurrido	58
1.3.8.2.1.1 Efectos precoces.	59
1.3.8.2.1.2 Efectos tardíos.	59
1.3.8.2.2 Braquiterapia prostática vs radioterapia externa	60
1.3.8.3 Efectos uretrales postradioterapia ²⁹	62
1.3.8.4 Efectos prostáticos postradioterapia	63
1.3.8.5 Radiotoxicidad neural	64
1.4.- El estudio urodinámico	67
1.4.1 El estudio urodinámico en la radioterapia pélvica.	68
1.5.- Justificación	73
1.5.1 Contexto del estudio	73
1.5.2 Antecedentes	75
II.- OBJETIVOS	79
2.1 Objetivos generales:	79

Tabla de contenidos

2.2 Objetivos específicos:	79
III.- PACIENTES Y MÉTODOS	83
3.1. Pacientes	83
3.1.1 Criterios de inclusión	83
3.1.2 Criterios de exclusión	83
3.2. Métodos clínicos	85
3.2.1 Historia clínica y exploración física.	85
3.2.2 Estudio urodinámico.	86
3.2.2.1 Flujometría	88
3.2.2.2 Cistomanometría	89
3.2.2.3 Test presión detrusor/flujo	92
3.2.2.3.1 Parámetros de obstrucción:	92
3.2.2.3.2 Parámetros de contractilidad	93
3.2.3 Cistografías	94
3.2.3.1 Fase de llenado	95
3.2.3.2 Fase miccional	95
3.2.4 Electromiografía	96
3.2.4.1 Electromiografía de superficie	96
3.2.4.2 Electromiografía selectiva de aguja	96
3.2.4.2.1 Reflejos uretrales y control voluntario del esfínter	99
3.2.4.2.2 Actividad EMG durante la micción	99
3.3 Método estadístico	99
3.3.1 Análisis descriptivo y comparación entre los grupos de estudio	99
3.3.2 Análisis Multivariante Regresión Logística	100
IV.- RESULTADOS	103
4.1 Estadística descriptiva	103
4.1.1 Grupo estudio	103
4.1.1.1 Parámetros clínicos	103
4.1.1.2 Parámetros urodinámicos	109

Tabla de contenidos

4.1.1.2.1	Flujometría y residuo postmiccional.	109
4.1.1.2.2	Cistomanometría.....	110
4.1.1.2.3	Test presión detrusor/flujo	112
4.1.1.2.4	Electromiografía (EMG).....	114
4.1.1.2.4.1	EMG superficie perineal.....	114
4.1.1.2.4.2	EMG aguja selectiva esfinteriana	115
4.1.1.2.4.3	Reflejo sacro.....	117
4.1.1.3	Parámetros cistográficos	118
4.1.1.2	Diagnósticos urodinámicos.....	120
4.1.1.3	Diagnósticos radiológicos	122
4.1.1.3.1	Fístulas	122
4.1.1.3.2	Estenosis uretrales	123
4.1.2	Grupo control.....	125
4.2	Análisis bivalente	127
4.2.1	Comparativo varones vs mujeres sometidos a radioterapia	127
4.2.1.1	Flujometría y residuo postmiccional	127
4.2.1.2	Cistomanometría	128
4.2.1.3	Test Pdet/flujo	129
4.2.1.4	Electromiografía	130
4.2.1.4.1	EMG Superficie perineal.....	130
4.2.1.4.2	EMG selectiva esfinteriana de aguja	131
4.2.1.5	Cistografía.....	132
4.2.2	Comparativo pacientes sometidos a radioterapia con/sin intervenciones pélvicas.....	134
4.2.2.1	Flujometría y residuo postmiccional	134
4.2.2.2	Cistomanometría	135
4.2.2.3	Test presión detrusor/flujo.....	136
4.2.2.4	Electromiografía	137
4.2.2.4.1	EMG Superficie perineal.....	137
4.2.2.4.2	EMG selectiva esfinteriana de aguja	138

Tabla de contenidos

4.2.2.5 Cistografía.....	139
4.2.3 Estudio del tiempo transcurrido desde la radioterapia al estudio urodinámico	141
4.2.3.1 Flujometría y residuo postmiccional	141
4.2.3.1.1 Flujo máximo	141
4.2.3.1.2 Residuo postmiccional	141
4.2.3.2 Cistomanometría	142
4.2.3.2.1 Primer deseo	142
4.2.3.2.2 Capacidad vesical	142
4.2.3.2.3 Presión detrusor de llenado	143
4.2.3.2.4 Contracciones involuntarias del detrusor	144
4.2.3.3 Test presión detrusor/flujo.....	144
4.2.3.3.1 URA (varones)	144
4.2.3.3.2 Número de Abrams y Griffiths (varones)	145
4.2.3.3.3 Potencia contráctil Wmax (varones)	145
4.2.3.3.4 Contractilidad isotónica W80-20.....	146
4.2.3.4 Electromiografía	147
4.2.3.4.1 EMG de superficie perineal.....	147
4.2.3.4.1.1 Control voluntario.....	147
4.2.3.4.1.2 Reflejo de la tos	147
4.2.3.4.1.3 Reflejo bulbocavernoso	148
4.2.3.4.2 EMG selectivo esfinteriano de aguja.....	149
4.2.3.4.2.1 Denervación.....	149
4.2.3.4.2.1 Reinervación	150
4.2.3.4.3 Cistografía	150
4.2.3.4.3.1 Competencia cuello vesical al llenado	150
4.2.3.4.3.2 Reflujo vésicoureteral.	151
4.2.3.4.3.3 Morfología vesical.....	151
4.2.3.4.3.4 Incontinencia urinaria a la tos.....	152
4.2.3.4.3.5 Apertura de cuello miccional	152

Tabla de contenidos

4.2.3.4.3.6 Estenosis uretral	153
4.2.3.4.3.7 Localización de la estenosis	153
4.2.4 Comparativo varones sometidos a radioterapia/varones no sometidos a radioterapia	156
4.2.4.1 Volumen prostático	156
4.2.4.2 Flujometría y residuo postmiccional.	157
4.2.4.3 Cistomanometría	158
4.2.4.4 Test pdet/flujo	159
4.2.4.5 Electromiografía	161
4.2.4.5.1 EMG de superficie perineal	161
4.2.4.5.2 EMG selectivo esfinteriano de aguja	162
4.2.4.5.3 Cistografía	163
4.2.4.5.4 Diagnósticos urodinámicos	165
4.3 Estudio multivariante	167
4.3.1 Análisis exploratorio	167
4.3.1.1 Flujometría	167
4.3.1.2 Residuo	169
4.3.1.3 Cistomanometría	171
4.3.1.3 Test Pdet/Flujo	172
4.3.1.3 Electromiografía selectiva esfinteriana de aguja	174
4.3.2 Modelos multivariantes	176
4.3.2.1 Cistomanometría	176
4.3.2.2 Test pdet/flujo	177
4.3.2.3 Electromiograma selectiva esfinteriana de aguja	178
V.- DISCUSIÓN	18
1 5.1 Aspectos generales	181
5.2 Aspectos metodológicos. Grupo control	186
5.3 Aspectos Clínicos	189
5.3.1 Síntomas	189
5.3.2 Tamaño prostático	193

Tabla de contenidos

5.4 Utilidad de la flujometría y medida del residuo postmiccional.....	194
5.5 Alteraciones de la fase de llenado vesical.....	196
5.5.1 Capacidad vesical.....	196
5.5.2 Primer deseo miccional.....	198
5.5.3 Baja acomodación vesical.....	199
5.5.4 Incontinencia urinaria de esfuerzo.....	204
5.5.5 Hiperactividad del detrusor.....	208
5.5.6 Valoración global de la fase de llenado vesical.....	211
5.6 Alteraciones de la fase miccional.....	213
5.6.1 Resistencia uretral.....	213
5.6.2 Contractilidad del detrusor.....	216
5.6.3 Valoración global de la fase de vaciado vesical.....	220
5.7 Disfunción neurógena del tracto urinario inferior.....	223
5.8 Reflujo vesicoureteral.....	229
5.9 Estenosis uretral.....	231
5.10 Fístulas.....	233
5.11 Fortalezas y debilidades.....	235
5.11.1 Fortalezas.....	235
5.11.2 Debilidades.....	236
VI.- CONCLUSIONES.....	239
VII.- RESUMEN/SUMMARY.....	243
7.1 Resumen.....	243
7.2 Summary.....	249
VIII.- ANEXO. Referencias de los artículos publicados por el doctorando relacionados con la tesis.	257
IX.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	261

Abreviaturas

3D-CRT: *Three-dimensional conformal radiotherapy.*

ADN: Ácido Desoxi-Ribonucleico.

ALE: Aceleradores lineales de electrones

ATP: Adenosín Trifosfato.

BCI: *Bladder contractility index.*

BOOI: *bladder outlet obstruction index.*

Bq: Becquerel.

Ca: Cáncer.

cc: Centímetro cúbico.

Ch: *Charrier.*

CIPR: Comisión Internacional de Protección Radiológica.

CIPR: Comisión Internacional de Protección Radiológica.

CIUR: Comisión Internacional de Unidades de Radiación.

CIUR: Comisión Internacional de Unidades de Radiación.

Cm: Centímetro

CmH₂O: Centímetro de agua.

CTC: *Common Toxicity Criteria.*

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events.*

D: Dosis absorbida.

D10: 1ª metámera dorsal o torácica.

DE: Desviación Estándar.

EMG: Electromiografía.

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer.*

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.*

Fr: *French.*

g: Gramos.

Gy: Gray.

HBP: Hipertrofia Benigna de Próstata.

Hz: Hertz

I¹³¹: Yodo 131.

IC: Intervalo de confianza.

ICS: *International Continence Society.*

IGRT: *Image-guided radiation therapy.*

IL-4: Interleukina 4.

IMRT: *Image-guided radiation therapy.* IMRT

IMRT: *Intensity modulated radiotherapy.*

IMRT: *Intensity-modulated radiation therapy.*

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPPS: *The International Prostate Symptom Score.*

IUE: Incontinencia urinaria de esfuerzo.

Kv: Kilovoltios.

L2: 2ª Metámera lumbar.

L2: 2ª metámera lumbar.

LENT: *Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues.*

LINAC: *LINear ACcelerator.*

LUTS: *Lower Urinary Tract Symptoms.*

M1-5: Receptores muscarínicos.

MeV: Megaelectrón-voltio.

MKS: Sistema Metro, Kilogramo, Segundo de unidades.

ml: Mililitro.

MMS: *Medical Measurement Systems.*

Abreviaturas

MV: Megavoltios.	RTU: Resección Transuretral de Próstata.
NCI: National Cancer Institute.	RTUP: Resección Transuretral de Próstata.
NMI: Neurona Motora Inferior.	RX: rayos X
OR: Odds ratio.	S.I.: Sistema Internacional de Unidades.
P: p valor.	S1-S4: Metámeras Sacras.
PdetQmax: Presión del detrusor al Flujo máximo.	SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
PET: <i>Positron emission tomography</i> .	SNC: Sistema Nervioso Central.
PSA: <i>prostate-specific antigen</i> .	SOMA: <i>Subjective Objective Medical management and Analytic</i> .
PTV: <i>Planning target volumen</i> .	SPETC: <i>Single-photon emission computed tomography</i> .
PURR: <i>Passive urethral resistance ratio</i> .	St ⁸⁹ : Estroncio 89
Pw: Potencia al flujo máximo.	Sv: Sievert.
Q: Factor de calidad.	T: Extensión del tumor (Sistema TNM).
Q: Flujo/Caudal.	T10: 10ª Metámera torácica.
Qmax: Flujo máximo.	TC: Tomografía computerizada.
R: Rad.	TUI: Tracto Urinario Inferior.
RIO: Radioterapia intraoperatoria.	TUS: Tracto Urinario Superior.
RM: Resonancia Magnética.	URA: <i>Urethral resistance factor</i> .
RMN: <i>Nuclear magnetic resonance</i> .	W80-20: Factor de potencia 80-20.
RT: Radioterapia.	WF: <i>Watts Factor</i> .
RTOG: <i>The Radiation Therapy Oncology Group</i> .	Wmax: Máximo WF.

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de las partículas ionizantes utilizadas en radioterapia.....	44
Tabla 2. Resumen de unidades de radiación	47
Tabla 3. Fuentes de radioterapia.....	49
Tabla 4. Dosis limitante recomendada en función del volumen irradiado de los principales órganos críticos (considerando fraccionamiento estándar: 2 Gy/fracción 5 d/semana)	51
Tabla 5. Estadios y duración del depósito de energía de la radiación.	55
Tabla 6. Variables demográficas y de filiación.....	85
Tabla 7. Variables Clínicas.....	85
Tabla 8. Unidades del Sistema Métrico empleadas.....	86
Tabla 9. Variables empleadas en la Flujometría	88
Tabla 10. Criterios de normalidad para la variable definida “Flujometría”	89
Tabla 11. Variables estudiadas en la cistomanometría	91
Tabla 12. Criterios de normalidad para la variable definida “Cistomanometría”	91
Tabla 13. Variables estudiadas en el test presión detrusor/flujo.....	92
Tabla 14. Criterios de normalidad de la variable “Presión detrusor/flujo”	94
Tabla 15. Variables de la cistografía	95
Tabla 16. Variable EMG de superficie.....	96
Tabla 17. Variables de la EMG de aguja.....	97
Tabla 18. Criterios de normalidad de la variable “Electromiografía”	97
Tabla 19. Distribución por sexos del grupo estudio.....	103
Tabla 20. Número de pacientes en función del tiempo desde la radioterapia y desde la radiación y la aparición de los síntomas	104
Tabla 21. Intervenciones pélvicas y sobre la próstata (antes o después de la radioterapia (RT)	106
Tabla 22. Síntomas de los pacientes radiados.....	107
Tabla 23. Distribución del tamaño prostático	109
Tabla 24. Descriptivos del grupo estudio de las variables flujometría y residuo postmiccional.	109
Tabla 25. Frecuencias de la variable flujometría.	110
Tabla 26. Datos de las variables cuantitativas de la cistomanometría en el grupo de radiados	110
Tabla 27. Frecuencias de las variables de cistomanometría según criterios de normalidad.....	111
Tabla 28. Datos “crudos” de la fase de vaciado (test presión detrusor/flujo).....	112

Índice de Tablas

Tabla 29. Frecuencias de las variables del test pdet/flujo según los criterios de normalidad	113
Tabla 30. Frecuencias de los hallazgos EMG de superficie perineal	114
Tabla 31. Frecuencias de las variables obtenidas con el EMG de aguja selectiva de esfínter.	115
Tabla 32. Frecuencias de las variables del reflejo sacro.	117
Tabla 33. Estudio descriptivo de los hallazgos cistográficos.....	118
Tabla 34. Frecuencias de los diagnósticos urodinámicos emitidos	120
Tabla 35. Casos de descentralización simpática y sus características.	121
Tabla 36. Fístulas urinarias halladas en el grupo estudio de pacientes con radioterapia pélvica.	122
Tabla 37. Características clínicas de las estenosis de uretra.	124
Tabla 38. Flujiometría y residuo postmiccional. Varones vs mujeres.....	127
Tabla 39. Análisis bivariante de las variables de la cistomanometría varones vs mujeres.....	128
Tabla 40 Análisis bivariante de los parámetros de contractilidad varones vs mujeres	129
Tabla 41. Análisis bivariante de los parámetros de EMG de superficie perineal varones vs mujeres.....	130
Tabla 42. Análisis bivariante de los parámetros de EMG selectiva de aguja varones vs mujeres	131
Tabla 43. Análisis bivariante de los parámetros de cistografía varones vs mujeres.....	132
Tabla 44. Análisis bivariante de los parámetros de flujiometría pacientes con intervenciones vs sin intervenciones	134
Tabla 45. Análisis bivariante de los parámetros de cistomanometría en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones.....	135
Tabla 46. Análisis bivariante de los parámetros del Test det/flujo en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones	136
Tabla 47. Análisis bivariante de los parámetros de EMG de superficie en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones.....	137
Tabla 48. Análisis bivariante de los parámetros de EMG selectiva de aguja en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones.....	138
Tabla 49. Análisis bivariante de los parámetros de cistografía en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones	140
Tabla 50. Comparación volumen prostático radioterapia vs no radioterapia	156
Tabla 51. Comparación volumen prostático radioterapia vs no radioterapia	157
Tabla 52. Comparación volumen prostático radioterapia vs no radioterapia	158
Tabla 53. Comparación variables del test pdet/flujo radioterapia vs no radioterapia.....	159
Tabla 54. Comparación variables de la EMG de superficie radioterapia vs no radioterapia	161

Índice de Tablas

Tabla 55. Comparación variables de la EMG selectiva de aguja radioterapia vs no radioterapia	162
Tabla 56. Comparación variables de la cistografía radioterapia vs no radioterapia.....	163
Tabla 57. Comparación variables del diagnóstico urodinámico radioterapia vs no radioterapia	165
Tabla 58. Análisis exploratorio de la variable flujometría en varones sometidos y no sometidos a radioterapia.	168
Tabla 59. Residuo postmiccional. Análisis exploratorio varones radioterapia vs no radioterapia.	169
Tabla 60. Análisis exploratorio de la variable cistomanometría en varones sometidos y no sometidos a radioterapia.	171
Tabla 61. Análisis exploratorio de la variable test presión detrusor/flujo en varones sometidos y no sometidos a radioterapia.....	173
Tabla 62. Análisis exploratorio de la variable electromiografía selectiva esfinteriana de aguja en varones sometidos y no sometidos a radioterapia	174
Tabla 63. Modelo multivariante para la variable cistomanometría	176
Tabla 64. Modelo multivariante para la variable Test pdetrusor/flujo	177
Tabla 65. Modelo multivariante para la variable electromiografía selectiva esfinteriana de aguja.....	178
Tabla 66. Comparativo estudios urodinámicos en pacientes con cáncer de próstata radiados.....	183
Tabla 67. Comparativo en mujeres radiadas. Resultados de estudios urodinámicos.	184
Tabla 68. Estudios urodinámicos en pacientes con cáncer de próstata antes de recibir tratamiento. Modificado de Méndez Rubio S. et al.....	185
Tabla 69. Comparación alteraciones grupo control, radioterapia y pacientes sin cáncer con LUTS	186
Tabla 70. Comparación de los síntomas grupo radiados y otros trabajos con pacientes con LUTS y otros sometidos a distintas cirugías pélvicas	189
Tabla 71. Comparativa entre el grupo control grupo de pacientes radiados y pacientes con cáncer de próstata sin tratar.....	198

Índice de Figuras

Figura 1. Tracto urinario inferior en el varón	1
Figura 2. Variación de la vejiga según el grado de repleción vesical.	2
Figura 3. Relaciones anatómicas de la vejiga en el varón (izquierda) y en la mujer (derecha)	2
Figura 4. Ligamentos de la pelvis femenina.....	3
Figura 5. Capas musculares de la vejiga urinaria	6
Figura 6. Lóbulos laterales prostáticos y veru montanum.....	8
Figura 7. Cara posterior de vejiga y próstata.....	8
Figura 8. Corte sagital de cadáver. Se observa vejiga y próstata.....	9
Figura 9. Zonas de McNeal	10
Figura 10. Sección de vejiga, próstata y uretra prostática.....	10
Figura 11. Sección de la uretra	12
Figura 12. Vejiga y uretra femenina	13
Figura 13. Centros corticales y supramedulares implicados en el control de la micción	14
Figura 14. Centro lumbosacro de la micción	16
Figura 15. Modelo biomecánico vesical de Virseda, formado por la alineación en serie de un cuerpo de Maxwell (viscoelástico) con un elemento plasto-contráctil, alineados a su vez en paralelo con un elemento de Hooke (elástico).	20
Figura 16. Curva fuerza/velocidad/potencia durante una contracción isotónica	22
Figura 17. Aplicación de la curva de contracción a la dinámica miccional. Cuando la presión es máxima el flujo es cero. Cuando el flujo es máximo la presión es cero.....	23
Figura 18. Unidad funcional de la vejiga.....	26
Figura 19. Mortalidad por tumores malignos de próstata por edades. Datos INE Año 2011 (27 Febrero 2013). Elaboración propia.	33
Figura 20. Anatomía prostática según McNeal.....	34
Figura 21. Historia de la Radioterapia. RX: rayos X; TC: tomografía computerizada; PET: tomografía por emisión de positrones; IMRT: radioterapia de intensidad modulada	43
Figura 22. Riesgo relativo de complicaciones vesicales según el tiempo desde la radioterapia en distintos tumores. Tomado de Marks LB et al ⁹	60
Figura 23. Anatomía del nervio periférico	64
Figura 24. Incidencia y mortalidad por tipos de tumores en población total (GLOBOCAN 2008).....	73
Figura 25. Incidencia y mortalidad por tipos de tumores en mujeres y hombres (GLOBOCAN 2008)	74

Índice de Figuras

Figura 26. Equipo MMS UD 2000 de 5 canales, con un flujómetro gravimétrico.	87
Figura 27. Equipo de EMG MMS® modelo MMS UD 2000®	98
Figura 28. Distribución del porcentaje de pacientes según el tiempo desde el tratamiento con radioterapia	104
Figura 29. Distribución de porcentajes pacientes según el diagnóstico	105
Figura 30. Porcentaje de cirugías (excepto HBP) en los pacientes del grupo estudio, sometidos a radioterapia pélvica	106
Figura 31. Gráfico de barras presentando el porcentaje de pacientes con los diversos síntomas urinarios	108
Figura 32. Estudio urodinámico. Disminución de la acomodación vesical.	111
Figura 33. Estudio urodinámico. Hiperactividad del detrusor. Presencia de contracciones involuntarias.	112
Figura 34. EMG selectiva esfínter periuretral. Radioterapia prostática.	116
Figura 35 EMG selectiva esfínter periuretral. Radioterapia prostática.	116
Figura 36. Gráfica del número de pacientes en función del tiempo después de la radioterapia con denervación y reinervación.	117
Figura 37 Vídeo-cistografía. Prostatectomías radicales abiertas. Cuello vesical abierto.....	119
Figura 38. Vídeo-urodinámicaReflujo vésicoureteral	119
Figura 39. Vídeourodinámica. Radioterapia prostática Descentralización simpática (cuello vesical)	122
Figura 40. Estenosis de uretra. Localización	123
Figura 41. Vídeo-urodinámica. Radioterapia prostática. Estenosis uretral anterior	123
Figura 42. Vídeo-urodinámica. Braquiterapia prostática. Estenosis tercio distal de uretra posterior. ...	124
Figura 43. Estudio urodinámico. Obstrucción TUI (Altas presiones detrusor y bajo flujo).....	137
Figura 44. Prostatectomía radical robótica.	139
Figura 45. Tiempo desde la radioterapia vs Flujo máximo. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	141
Figura 46. Tiempo desde radioterapia vs residuo postmiccional. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	141
Figura 47. Tiempo desde radioterapia vs Flujo máximo. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney....	142
Figura 48. Tiempo desde radioterapia vs Capacidad vesical. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	143
Figura 49. Tiempo desde radiación vs presión del detrusor al llenado. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	143

Índice de Figuras

Figura 50. Tiempo desde radioterapia vs contracciones involuntarias. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	144
Figura 51. Tiempo desde radioterapia vs URA en varones. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	144
Figura 52. Tiempo desde radioterapia vs Número de Abrams y Griffiths. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	145
Figura 53. Tiempo desde radioterapia vs Wmax. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	145
Figura 54. Tiempo desde radiación vs W80-20. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney.....	146
Figura 55. Tiempo desde radioterapia vs control voluntario. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	147
Figura 56. Tiempo desde radioterapia vs reflejo de la tos. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	147
Figura 57. Tiempo desde radioterapia vs reflejo bulbocavernoso. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	148
Figura 58. Tiempo desde radioterapia vs denervación. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	149
Figura 59. Tiempo desde radiación vs reinervación. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	150
Figura 60. Tiempo desde radioterapia vs apertura cuello vesical al llenado. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	150
Figura 61. Tiempo desde radioterapia vs reflujo vésico-uretral. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	151
Figura 62. Tiempo desde radioterapia vs morfología vesical. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	151
Figura 63. Tiempo desde radioterapia vs incontinencia urinaria con la tos. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	152
Figura 64. Tiempo desde radioterapia vs apertura normal del cuello vesical durante la micción. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	152
Figura 65. Tiempo desde radioterapia vs disminución de la luz uretral. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	153
Figura 66. Tiempo desde radioterapia vs localización de la estenosis. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney	153
Figura 67. Estudio urodinámico. Afectación contráctil del detrusor.	160

INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCIÓN

1.1.-ASPECTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS

1.1.1 ANATOMÍA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

El tracto urinario inferior incluye la vejiga, la uretra y el músculo estriado uretral. Se va a describir también la próstata en el varón.

1.1.1.1 VEJIGA¹

1.1.1.1.1 SITUACIÓN Y RELACIONES ANATÓMICAS

Se sitúa en la parte anterior de la pelvis, inmediatamente por detrás del pubis. Se

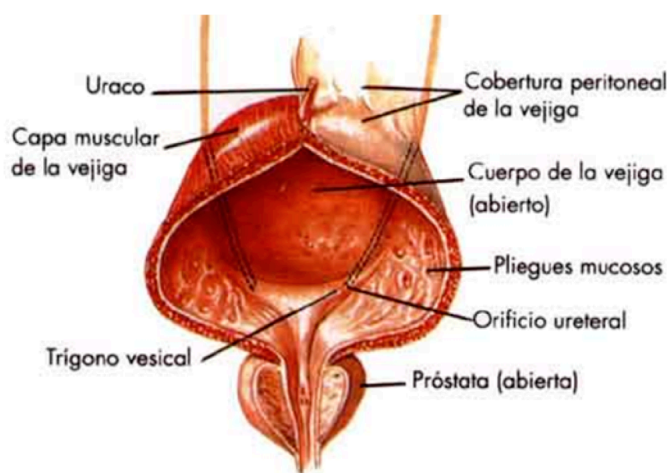


Figura 1. Tracto urinario inferior en el varón

distingue, desde el punto de vista anatómico: cuerpo y cuello vesical (Fig.1). Desde un punto de vista funcional, deberíamos dividirla en región detrusoriana (móvil) y región trigonal (fijo). La vejiga tiene una forma y un tamaño que varían según el grado de repleción alcanzada (Fig. 2), así como sus relaciones

anatómicas (Fig. 3).

Cuando se encuentra vacía, se sitúa en la parte más anterior de la pelvis, quedando sus paredes en contacto y resultando la cavidad vesical reducida prácticamente a una cavidad virtual. El cuerpo vesical tiene forma piramidal,

distinguiendo un vértice anterior, una base posterior, una cara superior y dos caras ínferoexternas.

El vértice, mira hacia delante y limita con el borde superior de la sínfisis del pubis, aproximadamente a 2,5 - 3 cm de la piel, partiendo del mismo vértice el ligamento umbilical medio, remanente del uraco primitivo obliterado y fibrosado. El fondo, base o cara posterior, mira hacia atrás, hacia el recto en el hombre y hacia el útero y la vagina en la mujer. Su forma es triangular, correspondiendo su ángulo inferior truncado al orificio uretral interno, mientras que en sus ángulos súperolaterales, desembocan los uréteres. Las relaciones de esta cara en el varón, cerca de la línea media, son los conductos deferentes, separando ambas vesículas seminales, incluidas en la aponeurosis rectovesical, interpuesta entre la vejiga y el recto, del que las separa la fascia de Denonvilliers.

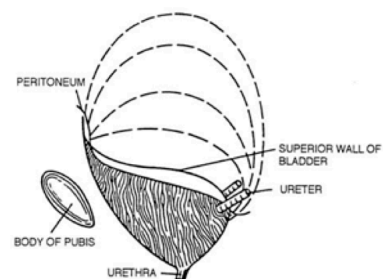


Figura 2. Variación de la vejiga según el grado de repleción vesical.

La cara superior está cubierta por el peritoneo parietal, relacionándose con las asas del intestino delgado y/o colon sigmoide.

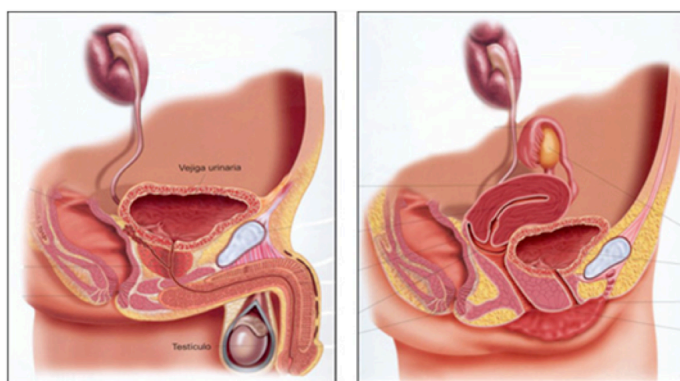


Figura 3. Relaciones anatómicas de la vejiga en el varón (izquierda) y en la mujer (derecha)

Las caras ínferoexternas se relacionan a cada lado con el cuerpo del pubis, la grasa retropúbica y la porción vesical de la fascia pélvica, estando por detrás en relación con la parte superior de los músculos obturador interno, elevador del ano, fascia pélvica parietal y plexo venoso vésico-prostático. El cuello vesical, situado en la parte inferior de la vejiga, donde confluyen la cara posterior e ínferoexternas, está perforado por la uretra y en continuidad con la próstata en el varón.

Cuando la vejiga está distendida, se producen importantes modificaciones, adquiriendo una forma ovoidea. El cuello y la cara posterior sufren pocos cambios. Sin embargo, las caras inferolaterales y superior se modifican de manera importante, redondeándose, de tal forma que la parte superior de la vejiga asciende, sobrepasando el borde superior del pubis, superando los límites anatómicos de la pelvis, para situarse en el abdomen, por lo que el vértice se desplaza posteriormente y arrastra al uraco, haciendo que se forme un marcado pliegue en el peritoneo, lo que aumenta sus relaciones con el resto de vísceras pélvicas.

1.1.1.1.2 FIJACIÓN DE LA VEJIGA

La vejiga se encuentra anclada a nivel de su base de manera firme por conexiones, directas o indirectas con el suelo pélvico, así como por el peritoneo. Se fija por continuidad con el bloque uretro-prostático en el hombre, y con la uretra proximal y distal en la mujer. El cuello vesical está fijado por elementos dispuestos en los planos sagital y transversal. En el plano sagital, los más importantes son los ligamentos puboprostáticos y pubovesicales en el hombre, y únicamente los pubovesicales en la

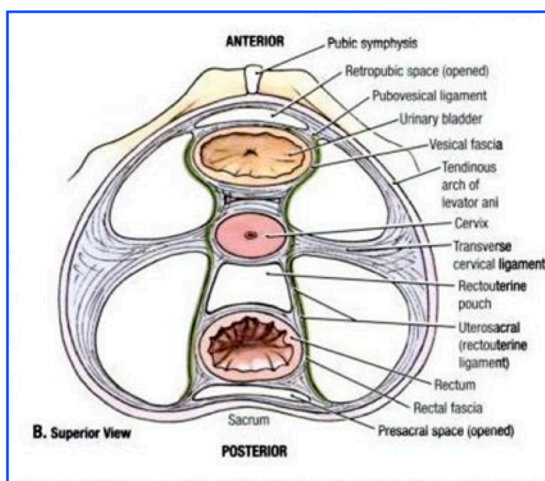


Figura 4. Ligamentos de la pelvis femenina

mujer, que lo unen por delante a la sínfisis púbica. Por detrás, escalonados en diversos niveles, encontramos fascículos sagitales rectovesicales y rectoprostáticos en el hombre, y vésicouterinos y vésicovaginales superior e inferior en la mujer, así como los ligamentos rectovaginales y rectouterinos (Fig. 4). Estos ligamentos son haces derivados de la hoja visceral de la fascia pélvica^{2,3,4}.

En sentido transversal encontramos fijaciones procedentes de la vaina de la arteria hipogástrica y que, de delante hacia atrás, desprendidas desde la ilíaca interna hacia las vísceras pélvicas son: arterias umbilico-vesicales y su vaina, arterias génitovesicales y su vaina y arterias hemorroidales medias,

que no participan en la fijación vesical, sino que son verdaderos ligamentos laterales formados por condensación del tejido conjuntivo-celular pélvico alrededor de los vasos. La más importante es la umbilicovesical o atlantoidea. Contienen las porciones supravesicales atrofiadas de la arteria umbilical fetal y estabiliza la vejiga. Por otro lado, el ligamento umbilical medio, que contiene los restos del uraco obliterado, mantiene a la próstata en posición anterior y también superiormente. Los ligamentos laterales y umbilical medio son elementos de soporte vesical, actuando como guías para mantener la vejiga contra la pared abdominal anterior, cuando la vejiga se llena y asciende, saliendo de la pelvis. A nivel posterior, en el hombre la vejiga está fijada y reforzada en su posición por la fascia de Denonvillers.

En la mujer, las relaciones de la vejiga (Fig. 4) varían sobre todo a nivel pósterio inferior, donde el fondo de saco vésico-uterino de Douglas, la separa del cuerpo del útero. Por debajo de este fondo de saco, la vejiga está en relación directa con el cuello del útero y la pared vaginal anterior. Lateramente al uréter, la vejiga se relaciona con la hoja anterior del ligamento ancho. La vejiga también se relaciona pósterio-superiormente con el colon pélvico y las asas del intestino delgado. Interponiéndose entre ambos el *fundus* y el cuerpo uterino

1.1.1.1.3 ESTRUCTURA DE LA VEJIGA

Podemos distinguir tres capas en la pared vesical desde el punto de vista estructural:

- Mucosa
- Muscular
- Adventicia (Excepto en la parte superior de la vejiga)

1.1.1.1.3.1 CAPA MUCOSA

Es delgada, de color rosa pálido. Está constituida por un epitelio de transición y una lámina propia de tejido conjuntivo, que varía de laxo a denso. La capa submucosa está constituida por redes elásticas dentro del tejido conectivo, que favorecen los pliegues mucosos durante la fase de vaciamiento vesical y que se aplanan en la fase de llenado.

En la base de la vejiga, se distingue una zona triangular lisa que constituye el trígono vesical, donde la mucosa se adhiere firmemente a la capa muscular, por lo que presenta un aspecto liso incluso cuando la vejiga se encuentra vacía. Los ángulos superiores de este trígono vesical se encuentran unidos entre sí por el borde superior del trígono: el cordón interureteral o de Mercier, constituido por un relieve muscular, en cuyos ángulos superiores se localizan los meatos ureterales. Los uréteres, en su trayecto intravesical, forman una gran oblicuidad, de tal manera que cuando la vejiga se distiende al llenado y aumenta la presión intravesical, esta disposición actúa a modo de mecanismo valvular, impidiendo el reflujo de orina desde la vejiga al uréter. La distancia entre ambos orificios ureterales es de 2,5 a 6 cm, dependiendo del estado de repleción vesical.

El revestimiento epitelial de la vejiga urinaria (urotelio) se compone de 3 a 7 capas de células de transición que descansan sobre una membrana basal compuesta de matriz extracelular (colágeno, glicoproteínas adhesivas). El epitelio basal se compone de células activamente proliferantes, mientras que las células luminales son más grandes, células como paraguas, unidas por uniones estrechas. La superficie del urotelio está cubierta por polisacáridos sulfatados (glicosaminoglicanos). Los glicosaminoglicanos en la superficie funcionan como un mecanismo de defensa, actuando como una barrera de permeabilidad e impiden la adhesión de una variedad de sustancias tales como bacterias, proteínas, e iones⁵. La impermeabilidad de la vejiga a pequeñas moléculas está asegurada por la capa suprayacente de polisacárido y la presencia de las uniones estrechas entre las células luminales. La vejiga puede ser capaz de intercambio de iones, aunque el papel fisiológico de este proceso es desconocido. Este intercambio de iones puede permitir a las células epiteliales la regulación del

volumen durante la distensión de la vejiga o pudiera ayudar a mantener una orina hipertónica⁶. Más allá de la membrana basal está la lámina propia, compuesta por tejido conectivo laxo y en ocasiones fibras musculares lisas.

1.1.1.1.3.2 CAPA MUSCULAR

La capa muscular supone el mayor porcentaje del espesor de la pared vesical. Su acción es vaciar la vejiga de orina completamente durante la micción. Estas fibras musculares en su conjunto, reciben el nombre de músculo detrusor.

La capa muscular posee tres estratos (Fig. 5):

- ✓ Longitudinal externa.
- ✓ Circular.
- ✓ Longitudinal interna.

En la cúpula vesical, no son distinguibles las tres capas, resultando la capa muscular a este nivel una red de fibras musculares sin orientación definida, entrelazadas entre sí y prácticamente de forma prácticamente paralelas, apareciendo como asas musculares anastomosadas entre sí. Las fibras musculares de la capa longitudinal del vértice vesical se curvan, confundiéndose con la capa circular, que a su vez se funde en profundidad con el estrato longitudinal interno. Gracias a esta disposición, la musculatura vesical puede contraerse armónicamente durante la micción, consiguiendo el vaciamiento completo de la vejiga. Desde este sistema muscular, se desprenden algunos fascículos hacia la pared de la uretra, dilatando el orificio uretral interno, tomando la forma de un embudo. La base de la vejiga contiene una capa muscular más gruesa y organizada.

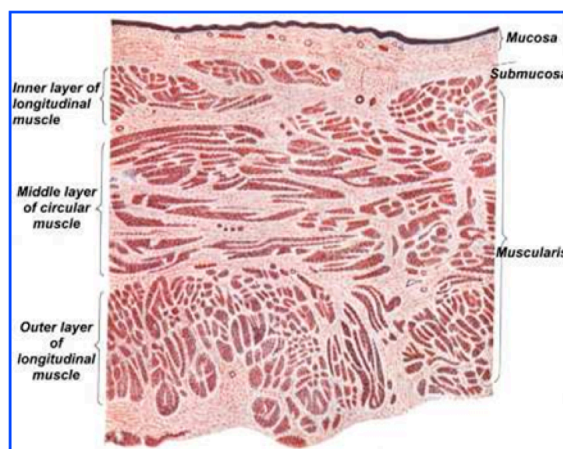


Figura 5. Capas musculares de la vejiga urinaria

En el cuello y porción proximal de la uretra, la capa circular muscular se hace más gruesa, hasta formar un esfínter, el esfínter interno o vesical, más funcional que anatómico, siendo de contracción involuntaria.

En la base de la vejiga se puede distinguir un haz de fibras que discurre desde la porción pósterolateral de la vejiga (frente al cuello vesical), adoptando una forma de “U”, hasta alcanzar el lado contralateral. Este haz recibe el nombre de *lop detrussor* que puede estar en relación con el control de la posición del cuello vesical y el orificio uretral interno, estando implicado de este modo en los mecanismos de continencia urinaria.

La musculatura del trigono también posee una extensión circular que rodea al orificio interno de la uretra 0,5 – 1 cm en sentido distal, recibiendo el nombre de anillo del trigono, pudiendo actuar, tanto de mecanismo esfínteriano como valvular.

En la unión entre la vejiga y la uretra, el cuello vesical, es la parte del tracto urinario inferior donde la luz uretral está rodeada por la musculatura del detrusor y del trigono, no habiendo comenzado aún a este nivel la musculatura estriada de la uretra, estando bajo control del sistema nervioso autónomo.

1.1.1.1.3.3 ADVENTICIA

La adventicia de la vejiga está compuesta por un tejido conectivo de tipo colagenoso denso de distribución irregular, que contiene una cantidad importante de fibras elásticas. Ciertas regiones de la adventicia están cubiertas por una serosa, reflexión del peritoneo, sobre la pared de la vejiga, en tanto que otras regiones están rodeadas por grasa.

1.1.1.2 PRÓSTATA

La próstata es una estructura músculo-glandular, de consistencia firme, comparable por su forma y tamaño con una castaña, de un peso de unos 20 – 25 g y unas dimensiones aproximadas de 4 cm de ancho x 2 cm en sentido ántero-posterior y 3 cm de altura desde al ápex hasta la base (Fig. 6).



Figura 6. Lóbulos laterales prostáticos y veru montanum

Su vértice, dirigido hacia abajo, descansa sobre la fascia superior del diafragma urogenital. La base está en relación con el fondo de la vejiga urinaria. Su cara posterior, por medio de la fascia rectovesical, está en contacto con el recto. Sus caras ínfero-externas se relacionan a cada lado con el elevador del ano, pudiendo, como la cara posterior, ser exploradas desde el recto.

La próstata es atravesada desde su base a su vértice por la primera porción de la uretra: *La uretra prostática*. Los conductos eyaculadores la cruzan hacia abajo y hacia delante, vaciando su contenido en la pared posterior de la uretra prostática (Fig. 7).

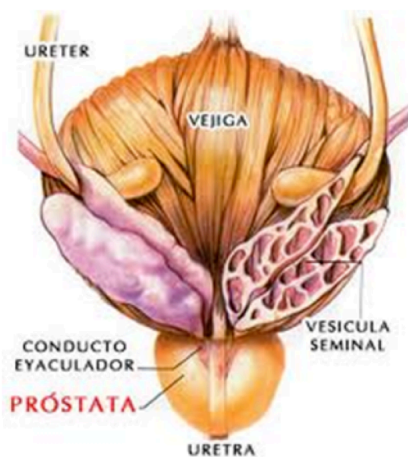


Figura 7. Cara posterior de vejiga y próstata

El utrículo prostático es un resto del conducto de Müller, que se introduce hacia arriba y hacia atrás en la glándula a modo de pequeño saco ciego, en ocasiones hasta de un centímetro de longitud, abriéndose al colículo seminal.

La próstata está formada en su mayor parte por músculo liso y tejido glandular, envueltos en una cápsula fibrosa, estando las fibras musculares en continuidad con el estrato externo de la túnica muscular de la vejiga. Posee una gruesa vaina fibrosa, formada en su parte anterior y a cada lado por tejido fibroso, en el que se encuentra el plexo venoso prostático. Posteriormente, la vaina está formada por el tabique rectovesical de Denonvillers, avascular y con origen embrionario en la fusión de

las paredes peritoneales del fondo de saco de Douglas, estando firmemente adherido por debajo al dorso de la próstata (Fig 8).



Figura 8. Corte sagital de cadáver. Se observa vejiga y próstata

Clásicamente se admitía la división en cinco lóbulos de la próstata: anterior, posterior, medio y dos laterales. El lóbulo anterior es preprostático, con escaso tejido glandular, denominado también *istmo de la próstata*. El lóbulo medio se sitúa entre la uretra en su parte anterior, y el utrículo prostático y los dos conductos eyaculadores por detrás. Su cara superior se sitúa bajo la capa mucosa del trigono vesical, inmediatamente por detrás del orificio uretral interno, produciendo una pequeña elevación denominada *úvula vesical*. También produce una pequeña elevación a nivel de la parte superior de la pared posterior de la uretra prostática que se denomina *veru montanum* o *colículo seminal*. Junto a él, en el seno prostático se abren de 10 a 15 conductillos prostáticos. El lóbulo posterior retrouretral y retroespermático se sitúa por detrás del lóbulo medio. Los lóbulos laterales, por último, se encuentran a cada lado del lóbulo anterior, la uretra y los lóbulos, posterior y medio.

Desde el punto de vista de la patogenia de la obstrucción del tracto urinario inferior asociada a hiperplasia benigna de próstata, los lóbulos que tienen mayor importancia para explicar dicha obstrucción son el lóbulo medio y el posterior.

El lóbulo medio, al hipertrofiarse, eleva la mucosa vesical por detrás del orificio interno de la uretra, empujando dicha uretra hacia adelante, en el ápex del trigono vesical. De este modo, dilata y obstruye el esfínter uretral interno. La uretra, que normalmente es recta, se curva de forma acusada, dificultando la cateterización de la misma.

La hipertrofia de los lóbulos laterales también puede producir obstrucción del tracto urinario de salida al crecer hacia la uretra en sentido láteromedial. Si el

crecimiento es asimétrico, creciendo uno de los lóbulos de manera desproporcionada respecto al otro, provocará la desviación de la uretra y el alargamiento de la misma. El resto de los lóbulos tienen menor importancia en la patogenia de la obstrucción del tracto urinario inferior.

McNeal JE (1981)⁷ definió cuatro zonas principales en la próstata (periférica, central anterior y de transición) (Fig. 9). La zona periférica, que supone el 70 % de la glándula es el lugar donde el cáncer de próstata asienta con mayor frecuencia.

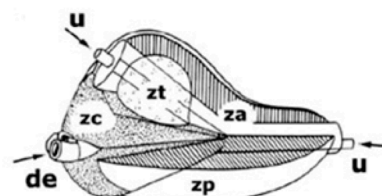


Figura 9. Zonas de McNeal

Han aparecido nuevas divisiones topográficas de la próstata⁸, de gran interés para la comprensión de mecanismos patogénicos y con importancia por ser asiento de distintas enfermedades prostáticas, pero que a efectos de esta tesis, no aportan grandes cambios en la comprensión de los efectos de la radioterapia.

1.1.1.3 URETRA

La uretra es el último segmento del tracto urinario inferior, teniendo grandes diferencias entre ambos sexos.

1.1.1.3.1 URETRA MASCULINA

La uretra en el hombre es un largo conducto que se extiende desde el cuello de la vejiga hasta la extremidad libre del pene o meato uretral (Fig. 10).

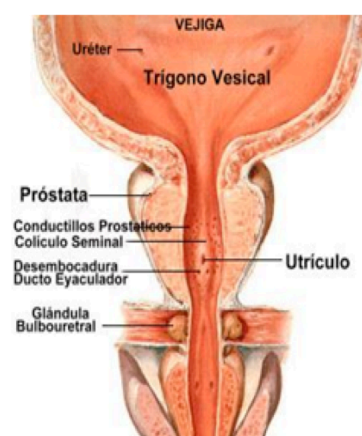


Figura 10. Sección de vejiga, próstata y uretra prostática.

Presenta tres porciones reconocibles:

- ✓ Uretra prostática: Comprende toda la porción de la uretra que se sitúa en el espesor de la próstata. Tiene unos 2 – 3 cm de longitud.
- ✓ Uretra membranosa: Se extiende desde el vértice de la próstata al origen de la vaina eréctil. De 1 – 1,5 cm de longitud.
- ✓ Uretra esponjosa o peneana: la que discurre por el cuerpo esponjoso del pene. Se refiere a la uretra anterior.

La uretra prostática y membranosa, constituyen la uretra posterior. Junto la anterior, la longitud total es de unos 16 cm.

La uretra prostática inmediata al cuello vesical, presenta en su parte más proximal y en contigüidad con el cuello vesical, un esfínter interno o superior, compuesto de fibras musculares lisas, con dos asas con origen y dirección opuestas, que actúan a modo de dos semiesfínteres, comprimiendo el orificio uretral al actuar en direcciones opuestas. Es de control involuntario.

La uretra membranosa, comienza a nivel del pico de la próstata, por encima de la aponeurosis perineal media, terminando a nivel de la hoja superficial de dicha aponeurosis, donde desemboca en el fondo de saco bulbar, y comienza la uretra esponjosa. En todo su trayecto está rodeada por el esfínter externo de la *uretral compressor uretrae*, situado entre las fascias del diafragma urogenital. Se pueden distinguir fascículos internos y externos. Los fascículos internos forman un anillo completo que abraza la uretra, mientras que las fibras externas, tienen origen óseo, a cada lado, desde la porción interna de la rama isquiopúbica, con una longitud aproximada de 2 cm. Estas fibras se adhieren firmemente a las dos láminas del diafragma urogenital. Según se aproximan al plano medio, las fibras anteriores pasan por delante y por detrás de la uretra, hasta unirse al músculo del otro lado en un rafe tendinoso. El grupo medio de estas fibras externas se fija a la pared vaginal en la mujer y se confunde con la fascia de Denonvillers en el hombre. Las fibras posteriores de este

grupo se mezclan en la línea media con las del otro lado y se unen formando un rafe. Esta porción externa del músculo actuaría como esfínter constrictor de la uretra y aplanando las paredes vaginales en la mujer. Las dos porciones anteriores serían extramurales, existiendo una tercera porción intramural, formada por fibras musculares esqueléticas íntimamente asociadas con la uretra por encima del diafragma urogenital, continuando desde este nivel con el cuello de la vejiga y formando parte integral con la capa muscular externa de la uretra. En el hombre, estas fibras se localizan sobre todo entre el *veru montanum* y el diafragma urogenital.

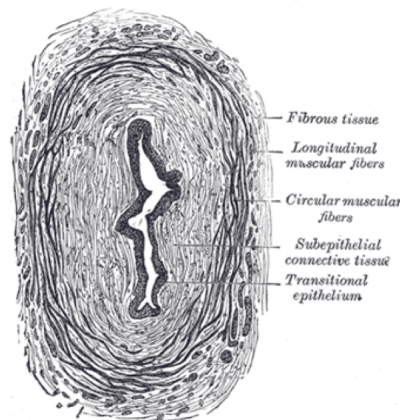


Figura 11. Sección de la uretra

La uretra esponjosa se sitúa en su origen, en la parte anterior del periné, para luego hacerlo en la cara inferior del pene, en el canal que forman al unirse ambos cuerpos cavernosos. Una vez superada la porción media, atraviesa la vaina esponjosa y penetra en el bulbo oblicuamente, de arriba abajo y de atrás hacia delante. Desde ahí, y hasta su terminación podemos distinguir tres porciones: una perineo-escrotal, una peneana y la terminal o balánica, que finaliza en el meato uretral, un orificio en forma de hendidura.

Desde el punto de vista estructural, la uretra presenta tres capas concéntricas, que de dentro afuera son (Fig. 11):

- ✓ Mucosa.
- ✓ Submucosa (muy vascularizada).
- ✓ Muscular (con fibras longitudinales lisas internas y circulares externas).

Las fibras longitudinales son continuación de las vesicales, estando muy desarrolladas en la porción prostática, disminuyendo rápidamente en la membranosa y prácticamente desapareciendo en la uretra esponjosa.

Las fibras circulares son continuación de las de la vejiga y están muy desarrolladas, como las anteriores, en la primera porción, donde participan en la

constitución del esfínter vesical o interno de la uretra. Por debajo del cuarto proximal de la uretra prostática, las fibras circulares están prácticamente ausentes, volviendo a aparecer en la uretra membranosa, para desaparecer en la porción esponjosa.

1.1.1.3.2 URETRA FEMENINA

En la mujer, la uretra comienza a nivel del orificio uretral interno y termina en el meato externo uretral, en forma de pequeña hendidura, rodeada por unos márgenes sobre elevados en el techo del vestíbulo. Tiene una longitud de unos 4 cm y representa las porciones prostática y membranosa de la uretra masculina. El cuello de la vejiga rodea el origen del canal uretral, que desde este punto, se dirige con un trayecto ligeramente curvo hacia abajo y hacia delante. Para abandonar la pelvis, la uretra atraviesa el músculo elevador del ano, la fascia superior del diafragma urogenital y el compartimento perineal profundo, estando aquí rodeada por el músculo esfínter externo de la uretra (Fig. 12). Su apertura externa se sitúa entre los labios menores, por delante del orificio vaginal, y a 2 cm por detrás y por debajo del vértice del clítoris.

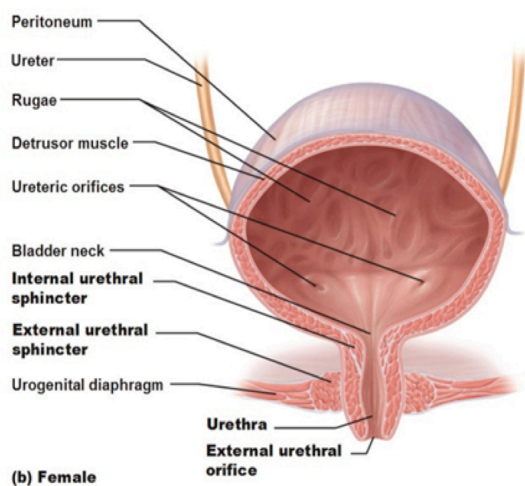


Figura 12. Vejiga y uretra femenina

Estructuralmente carece de submucosa bien desarrollada y presenta una cantidad considerable de fibras musculares longitudinales por debajo de la mucosa, siendo la cantidad cada vez menor según se dirige distalmente, desde la parte inferior de la vejiga hasta el meato uretral externo. Por fuera de las fibras longitudinales, encontramos una capa de fibras circulares muy fina y poco desarrollada en la mujer, por fuera de la cual se encuentra desarrollado el esfínter externo.

Los mecanismos de sostén y mantenimiento de la uretra femenina, así como de la vagina y el útero, son de naturaleza fascial y muscular. Las fasciales

conectan los tejidos periuretrales y la pared vaginal anterior al arco tendinoso de las fascias pélvicas y a las paredes de ésta. Los elementos de fijación de naturaleza muscular conectan los tejidos periuretrales y perivaginales a los bordes mediales de los músculos elevadores del ano, contribuyendo así a mantener también en posición el cuello vesical.

1.1.1.4 INERVACIÓN FUNCIONAL DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

1.1.1.4.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El control voluntario de la micción depende del sistema nervioso central, con centros situados tanto en el cerebro como en la médula espinal (Fig. 13). En la médula espinal encontramos neuronas eferentes, aferentes e interneuronas. Las fibras aferentes de la vejiga urinaria, tienen conexiones con la interneuronas del asta posterior de la médula espinal. Estas conexiones están involucradas en reflejos espinales segmentarios. Otras proyecciones ascienden por diferentes tractos hasta el centro pontino de la micción, la materia gris periacueductal o el núcleo ventral posterior del tálamo y se extiende hasta el córtex cerebral⁹.

Diversas neuronas de otras regiones del cerebro pueden estar relacionadas con el

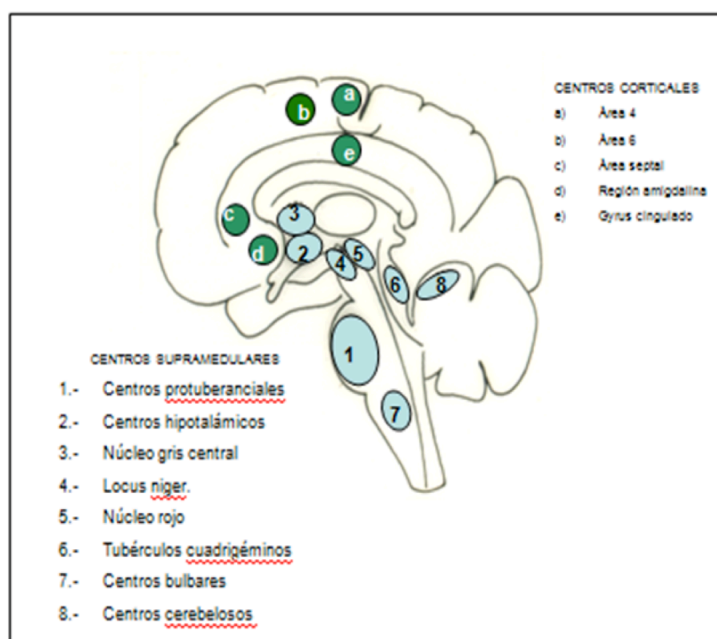


Figura 13. Centros corticales y supramedulares implicados en el control de la micción

control de la micción como: el núcleo del rafe medular, el *locus coeruleus*, el núcleo paraventricular del hipotálamo y neuronas del hipotálamo anterior.

Las eferencias del SNC parten del córtex prefrontal y de la materia gris periacueductal, hacia el núcleo pontino de la micción, que es el lugar de integración y de regulación del reflejo de la micción. Las fibras se conectan con el esfínter externo a través del núcleo de Onuf, con fibras pregangliónicas parasimpáticas y con tractos pregangliónicos simpáticos lumbares anteriores.

La activación de las eferencias simpáticas producen una relajación de la vejiga y una contracción del cuello vesical, con lo cual se favorece el almacenamiento de la orina. La activación parasimpática, en cambio, produce una contracción del detrusor y una relajación del cuello vesical.

Cuando existe un control voluntario de la micción, la contracción vesical se acompaña de una relajación del esfínter externo. En los niños, se produce un vaciamiento coordinado, pero involuntario de la vejiga, hasta que se establecen los controles centrales. Cuando existe patología a estos niveles, puede haber disinergia del esfínter externo y también del cuello vesical¹⁰.

La médula espinal es un cordón más o menos cilíndrico, algo aplastado en sentido anteroposterior que se encuentra situada dentro del canal raquídeo. Podemos distinguir tres porciones, una cervical, que abarca el territorio de emergencia de los nervios cervicales, una porción dorsal, correspondiente a los nervios dorsales y por último una lumbar que abarca los nervios lumbares, sacros y coccígeos. En el surco medio anterior se introduce un pliegue de la piamadre que contiene abundantes vasos sanguíneos. Según W. Spalteholz¹¹ se encuentra dividida en 31 segmentos, cada uno con un parte motora anterior y otra dorsal sensorial, formando las raíces nerviosas. A cada lado, se combina la parte sensitiva y motora para dar lugar a un nervio espinal que sale por los agujeros vertebrales. Existen por lo tanto 31 nervios (8 cervicales (el primero entre el occipital y el atlas), 12 dorsales, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coxígeo). La médula comienza en la base del cráneo hasta el margen inferior del cuerpo vertebral L1. Así, los traumatismos por debajo de este nivel no se consideran propiamente

traumatismos medulares, sino que afectarían a raíces espinales o a la cauda equina. Los traumatismos a dicho nivel pueden resultar en una combinación de lesiones de la parte terminal de la médula espinal y de daños en raíces nerviosas o nervios espinales.

La región mediotorácica es una región crítica, ya que una lesión a este nivel puede causar lesiones vasculares que produzcan lesiones medulares a niveles más altos que el correspondiente a la lesión inicial. Los traumatismos por hiperextensión pueden producir lesiones isquémicas de la zona central medular, produciendo un síndrome central medular.

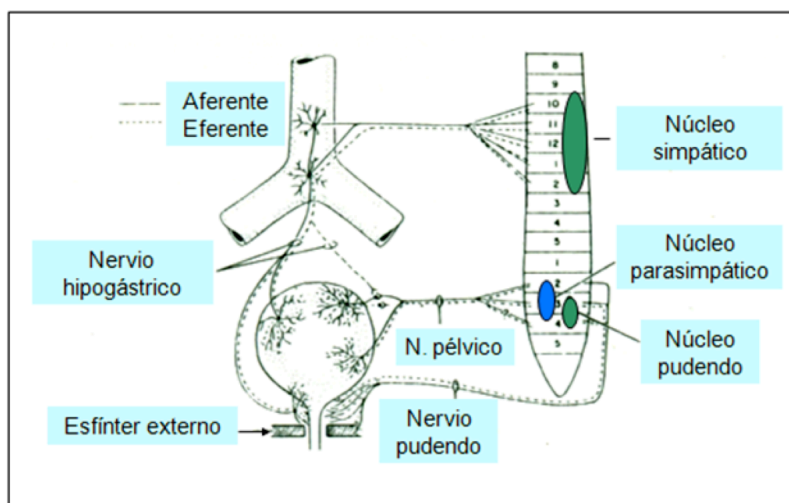


Figura 14. Centro lumbosacro de la micción

Para que la función de almacenamiento y vaciado de la vejiga se produzcan adecuadamente, se precisa una correcta coordinación de la contracción del detrusor y relajación del tracto de salida durante la micción y la relajación y contracción de los mecanismos esfinterianos durante el llenado. Además, la micción debe estar bajo el control consciente del individuo y realizarse de manera voluntaria. Todo esto precisa de un complejo sistema de control entre el sistema nervioso central y el periférico (Fig. 14).

Están involucrados tanto el sistema nervioso autónomo simpático como el parasimpático, así como también fibras somáticas (Fig. 14).

1.1.1.4.2 SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

1.1.1.4.2.1 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

1.1.1.4.2.1.1 PARASIMPÁTICO

La innervación parasimpática proporciona la excitación del músculo liso de la vejiga a la vez que lanza impulsos inhibitorios para el esfínter liso. Las fibras se originan en las neuronas colinérgicas pregangliónicas en la región intermediolateral de la médula sacra, de S2 a S4. Los axones viajan a través de los nervios pélvicos hacia las células gangliónicas entre el plexo pélvico y la pared vesical. Siguiendo a Matsui M¹², el mediador de esta transmisión es la acetilcolina en los receptores muscarínicos del subtipo M3. En estudios realizados con tejido de ratón, in vitro, la contribución en la contracción del detrusor de los receptores M3 fue del 95 % y el 5 % de los M2. Todo ello a pesar de que la densidad de receptores M2 es mayor que la de M3 (3:1). Posiblemente tengan algún papel aún no bien conocido en las vejigas patológicas. Los mediadores de la contracción del músculo liso son la acetilcolina y el ATP y el de la relajación de esfínteres (mediante impulsos inhibitorios) el óxido nítrico.^{13,14}

1.1.1.4.2.1.2 SIMPÁTICO

Proporciona la entrada de impulsos inhibitorios al músculo liso detrusoriano, excitadores para el cuello vesical y una modulación de la actividad gangliónica parasimpática de la vejiga. Las vías somáticas tóraco-lumbares, así como los ganglios mesentéricos inferiores (T10-L2) viajan fundamentalmente por los nervios hipogástricos, y también a través de los nervios pélvicos. La liberación de noradrenalina produce inhibición de la actividad mediante los receptores β adrenérgicos en la pared vesical, mientras que los impulsos excitatorios del cuello vesical y de la uretra se producen mediante los receptores adrenérgicos del tipo α 1 y α 2¹³.

1.1.1.4.2.2 FIBRAS SOMÁTICAS

Las fibras somáticas eferentes, es decir motoras, del núcleo de Onuf que está situado en el asta antero-lateral de la médula sacra S2-S3, proporciona impulsos excitadores a las fibras musculares estriadas del esfínter uretral externo. Las fibras eferentes viajan a través de los nervios pudendos. Su actividad está mediada también por la acetilcolina, pero a través de los receptores nicotínicos. La lesión del núcleo de Onuf aislada es rara, pero en los casos descritos se produce incontinencia fecal y urinaria¹⁵.

Los impulsos sensoriales aferentes recogidos por los receptores de la vejiga y de la uretra, llegan al sistema nervioso central viajando por los nervios pélvicos por fibras pequeñas tanto mielinizadas Aδ (que responden a mecano-receptores sensibles a la tensión), como no mielinizadas (C) que tienen funciones quimiorreceptoras fundamentalmente (respondiendo a estímulos inflamatorios o a noxas)¹⁶.

1.1.2 PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR¹⁷

La función del tracto urinario inferior es almacenar la orina producida en los riñones y eliminarla al exterior de forma voluntaria y en el momento y lugar adecuados, según las condiciones higiénicas y sociales.

La existencia de una función normal del tracto urinario inferior depende de la constante coordinación vesicoesfinteriana y de la sucesión periódica de sus dos fases: almacenamiento y eliminación.

Este proceso es coordinado, como hemos visto en apartados precedentes, por distintos circuitos neurales, tanto cerebrales como espinales, regulando la actividad del músculo liso vesical, uretral y el del esfínter estriado.

1.1.2.1 FASE DE LLENADO

La vejiga durante la fase de llenado debe comportarse como un receptáculo de baja presión. De esta forma va a permitir que el tracto urinario superior cumpla con su función de manera adecuada, conservando los gradientes de presión pertinentes en la nefrona.

El almacenamiento se consigue gracias a la acomodación vesical y un mecanismo esfinteriano intacto, así como un mecanismo antirreflujo que previene el reflujo ureteral [desde la vejiga hacia el tracto urinario superior (uréter y pelvis renal)].

Durante el llenado, el cuello vesical y la uretra proximal se encuentran cerrados, registrándose niveles de presión intrauretral entre 20 y 50 cms H₂O, suficientes para mantener la continencia, al ser mayores que la presión intravesical, debido a la contracción del músculo liso uretral gracias los estímulos eferentes (motores) de naturaleza simpática. No sólo se trata de la presión estática, sino de la transmisión dinámica de las presiones abdominales tanto a la vejiga como a la uretra. En este sentido se han desarrollado teorías que implican de manera importante al suelo pélvico en el mantenimiento de la continencia, como las teorías de la hamaca de DeLancey¹⁸, o la teoría integral de Petros¹⁹, de especial importancia en la pelvis femenina.

En esta fase también interviene el sistema nervioso esquelético o de contracción voluntaria a través del nervio pudendo, innervando los músculos estriados del suelo pélvico, entre ellos al esfínter periuretral. El aumento de tensión del suelo vesical producido por los incrementos de presión abdominales, origina un estímulo aferente que llega al centro medular pudendo (S2-S4), desencadenando una respuesta motora eferente de las motoneuronas de las astas anteriores de estas metámeras (núcleo de Onuf). Esto provoca la contracción del esfínter, reforzando así la continencia al aumentar la presión uretral.

Al mismo tiempo, el músculo detrusor permanece en un estado de reposo relativo, con una presión de llenado en límites bajos (5-10 cm H₂O) aunque almacene grandes volúmenes de líquido. Puede contener de 0 a 300 ml en condiciones normales, sin aumentar proporcionalmente su presión, que en condiciones normales nunca supera los 30 cm H₂O de presión de llenado²⁰. Esta propiedad de acomodación vesical encuentra su explicación física tanto en las propiedades mecánicas elementales (elasticidad, viscoelasticidad, y deformación plástica del tejido de la vejiga), como de otras propiedades de la vejiga (forma de vejiga, masa y distensión)²¹.

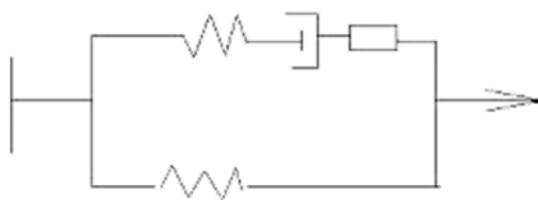


Figura 15. Modelo biomecánico vesical de Virseda, formado por la alineación en serie de un cuerpo de Maxwell (viscoelástico) con un elemento plasto-contráctil, alineados a su vez en paralelo con un elemento de Hooke (elástico).

Estas propiedades biomecánicas son resultado de la aportación de los distintos elementos presentes en la pared vesical. El colágeno proporciona rigidez y el músculo liso en reposo se comporta como un elemento viscoelástico. Se han desarrollado varios modelos físicos, como muestra, exponemos el de Virseda M (Fig. 15)²².

Durante la fase de llenado, el estiramiento de las paredes vesicales como consecuencia del aumento de volumen de la vejiga, genera unos pequeños aumentos en su

tensión, responsable de la presión vesical de llenado. Dentro de las fibras musculares del detrusor existen unos receptores que se estimulan con ese aumento de tensión y que envían impulsos sensoriales (aférentes) a la médula espinal a nivel de las metámeras sacras (S2-S4). Los estímulos aférentes procedentes de los mecanorreceptores vesicales estimulan las neuronas motoras parasimpáticas del centro medular parasimpático, desencadenando una contracción del detrusor y por lo tanto un reflejo miccional. En condiciones normales, gracias al control neurológico, la respuesta motora está inhibida, evitando la contracción del detrusor y la pérdida de orina.

1.1.2.2 FASE DE VACIADO O MICCIONAL

La micción se produce de forma voluntaria mediante la emisión de un flujo miccional adecuado, con presiones intravesicales normales, consiguiendo un vaciamiento completo de la vejiga, sin residuo postmiccional. Para que esto ocurra es preciso que esté preservada la contractilidad vesical, y la resistencia que opone la uretra al flujo, sea normal.

Una vez que la capacidad vesical se ha alcanzado, las fibras aférentes que viajan a la médula espinal, transmiten la información. En los adultos, el control voluntario cerebral suprime el reflejo miccional sacro y se retrasa hasta el lugar y el momento adecuados. En los bebés donde el control cerebral es deficiente, se inicia una contracción del detrusor sostenida. La micción es precedida por la relajación del esfínter urinario externo. El cuello de la vejiga se abre pasivamente como consecuencia de la contracción del detrusor. La contracción del detrusor se mantiene hasta que la vejiga se vacíe por completo.

La contracción vesical es un fenómeno fisiológico, que obedece a las leyes fisiológicas estudiadas en los años 30 del pasado siglo por Hill y expresadas en la ecuación de Hill²³. Dicha ecuación corresponde a una hipérbola rectangular:

$$(F + a) \times (V + b) = (F_0 + a) \times b$$

Donde F = *Fuerza*, V = *Velocidad*, F_0 = *Fuerza isométrica máxima*. a y b son constantes que varían según el músculo objeto de estudio.

Hay que recordar que esta ecuación se obtuvo a partir de datos obtenidos con músculo esquelético.

Su implicación es que la velocidad de acortamiento varía inversamente con respecto a la fuerza. Cuando la fuerza contráctil es máxima, la velocidad de acortamiento es nula. La potencia contráctil se obtiene multiplicando la fuerza contráctil por la velocidad de contracción (Fig. 16)²⁴.

En el caso de la vejiga que nos ocupa, la energía desarrollada por el detrusor se consume, bien en aumentar la presión vesical (equivalente a la potencia contráctil), bien en aumentar el flujo urinario (equivalente a la velocidad de contracción). Griffiths et al²⁵ desarrollaron una aplicación de esta ecuación que relaciona el flujo miccional con la presión vesical. Se conoce con *Watts Factor* (WF), y de la misma manera que la ecuación de Hill, predice que cuando la presión vesical es máxima (presión isométrica), el flujo

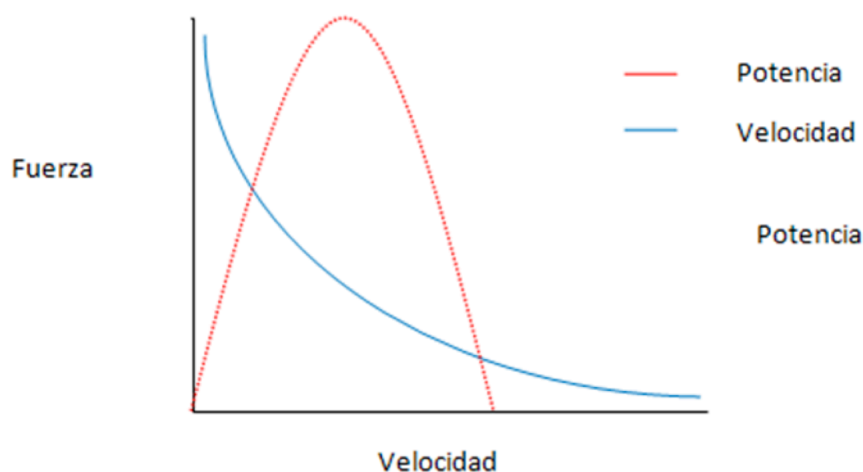


Figura 16. Curva fuerza/velocidad/potencia durante una contracción isotónica

miccional es nulo, mientras que cuando el flujo miccional es máximo la presión vesical es mínima (presión isotónica) (Fig. 17). Este parámetro se utiliza para medir la potencia contráctil del detrusor.

La "desorganización" histológica de las fibras musculares del detrusor contrasta con la "organización" muscular presente en otros órganos (uréter, intestino). Esta diferente estructuración se justificaría fisiológicamente, ya que estaría destinada a una función

global de vaciamiento completo a modo de sincitio en la vejiga, frente a una de propulsión del contenido en el uréter o el intestino, funciones esencialmente distintas de la vesical.

La presión uretral depende del tono del músculo liso uretral, las propiedades biomecánicas de la pared de la uretra y la contracción de los músculos estriados, principalmente el esfínter periuretral.

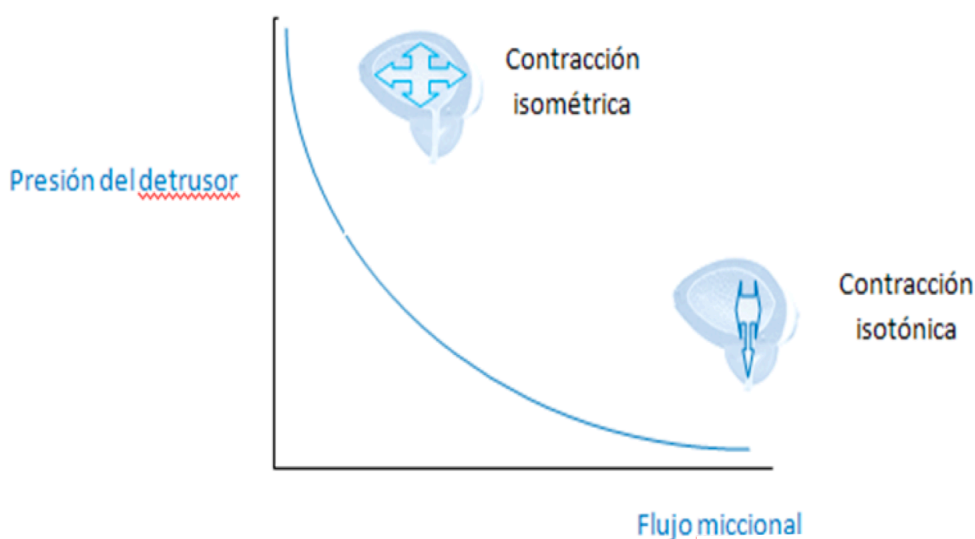


Figura 17. Aplicación de la curva de contracción a la dinámica miccional. Cuando la presión es máxima el flujo es cero. Cuando el flujo es máximo la presión es cero

La resistencia uretral dinámica es debida a la contracción de los elementos musculares, tanto lisos como estriados. En cambio, la resistencia uretral pasiva se debe sólo a las propiedades estructurales u orgánicas.

La reducción brusca de la presión uretral, que traduce una relajación de la musculatura uretral y de los músculos del suelo pélvico, es el punto funcional que marca el inicio de la fase de eliminación. Este comienzo es mediado por la inhibición del sistema nervioso simpático. Se realiza de este modo una apertura del cuello vesical. Unos segundos más tarde se produce una contracción detrusoriana con aumento de la presión intravesical. Simultáneamente se transmite una actividad inhibitoria sobre la musculatura uretral y del suelo pélvico hasta que finaliza la micción.

La resistencia uretral se puede estimar mediante los modelos lineal y curvilíneo²⁶. El modelo lineal es un modelo empírico. Se basa en el principio de que el tracto urinario tanto durante la fase de llenado, como durante la micción, tiene que trabajar a baja presión. Este modelo mide la relación entre presión y flujo miccional, cuanto más elevada sea esta relación, mayor resistencia ofrecerá la orina al flujo miccional. De aquí podemos estimar el PURR lineal (Relación de Resistencia Uretral Pasiva) basado en una aproximación lineal de la relación cuadrática entre la presión del detrusor y el flujo miccional. El URA (factor de resistencia uretral) se deriva del anterior, y considera que la resistencia al inicio de la micción y la que ofrece durante el flujo, están relacionadas, al menos en el varón²⁷.

1.1.2.3 MECANISMOS DE CONTINENCIA

Para conseguir la continencia urinaria se asocian el mecanismo esfinteriano proximal, correspondiente al músculo liso del cuello vesical de innervación simpática (más importante en el sexo femenino), y el mecanismo esfinteriano distal, conocido clásicamente como esfínter externo uretral, y en realidad formado por tres elementos: el elemento muscular liso uretral, el elemento de músculo estriado intrínseco uretral, y el elemento de músculo estriado extrínseco periuretral.

El mecanismo de continencia distal, localizado en el sexo masculino a nivel de la uretra membranosa, presenta una capa interna formada por fibras de músculo liso prostático, y otra exterior formada por fibras circulares de músculo estriado (elemento intrínseco). Cuando la uretra atraviesa el suelo pelviano en dirección al periné, su pared se rodea de fibras estriadas procedentes de los músculos del suelo pelviano para constituir el elemento extrínseco o periuretral del esfínter externo. La innervación del músculo liso uretral es fundamentalmente noradrenérgica (a través del plexo hipogástrico), mientras que en el elemento estriado intrínseco uretral es colinérgica (a través del plexo pélvico). El elemento estriado extrínseco uretral o periuretral recibe innervación somática a través del nervio pudendo.

Las fibras estriadas intrínsecas uretrales presentan una contracción lenta y mantenida durante prolongados períodos de tiempo produciendo un "tono" en la pared

uretral, asegurando la continencia urinaria. Estas fibras presentan un mayor número de mitocondrias y gotas lipídicas.

Las fibras estriadas extrínsecas o periuretrales complementan la actividad del elemento intrínseco uretral en las condiciones de sobrecarga (tos, Valsalva...), en las que se exige una brusca, y generalmente breve, elevación de la resistencia uretral, previniendo así la incontinencia de esfuerzo. En el esfínter periuretral existe un predominio de fibras de contracción rápida, aunque también existen fibras de contracción lenta e intermedia.

Los tres tipos de fibras del mecanismo de continencia distal presentan diferencias en lo que respecta a su máxima fuerza desarrollada, frecuencia de fusión, frecuencia de activación para la producción de una contracción, y resistencia a la fatiga²⁸.

- ✓ Fibras de contracción lenta: producen escasa fuerza contráctil, presentando contracciones fusionadas a los 10 Hz de activación. Pueden mantener la contracción por un período prolongado de tiempo.
- ✓ Fibras de contracción rápida: producen una contracción de 10 a 20 veces más intensa, con una frecuencia de fusión de 50 Hz o más, y se fatigan rápidamente.
- ✓ Fibras de contracción intermedia son algo más débiles que las fibras de contracción rápida, siendo más resistentes a la fatiga.

Las fases funcionales del sistema vésico-esfinteriano están sujetas a control voluntario e integradas por una compleja inervación a nivel ganglionar periférico, medular y cerebral.

En reposo, y de máxima importancia en la producción de incontinencia urinaria en la mujer, es la integridad del suelo pélvico y la consecuente transmisión de presiones a los elementos de sostén vesicales. La teoría de Petros, muestra que la contracción de los músculos elevadores que tiene lugar durante el esfuerzo, abre la uretra y facilita la pérdida de orina.

1.1.2.4 CONCEPTO DE SUBUNIDAD FUNCIONAL²⁹

La función normal vesical depende de interacción entre la mucosa, el músculo, y las estructuras neurovasculares de soporte. Como se describió anteriormente, la musculatura de la vejiga está dispuesta como haces ampliamente espaciados nutridos por un rico plexo de arteriolas y venas. Pequeñas ramas nerviosas, tanto parasimpáticas como simpáticas, se distribuyen a lo largo de la vejiga.

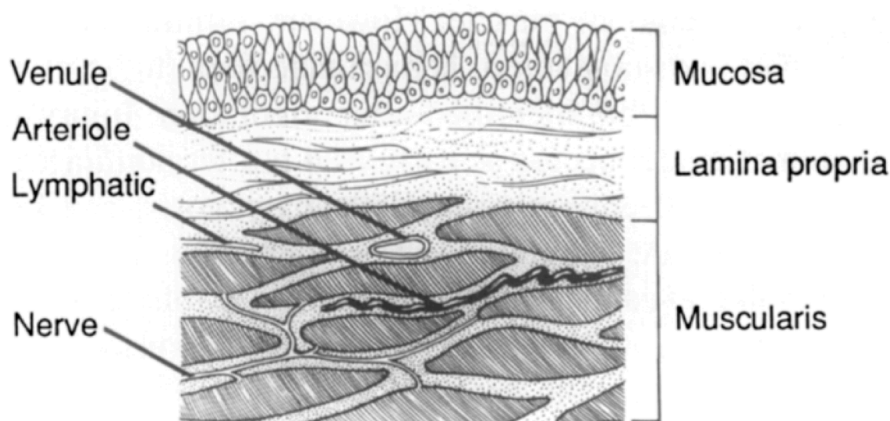


Figura 18. Unidad funcional de la vejiga

Aunque el revestimiento de la mucosa es en general uniforme a lo largo de la vejiga, la musculatura, así como la inervación puede variar algo en diferentes regiones de la vejiga urinaria. Una unidad funcional, por lo tanto, es difícil de definir, pero se debe considerar que se compone de mucosa, muscular, vasos y nervios (Fig 18).

La vejiga es un órgano adaptativo que responde al estrés (es decir, obstrucción del tracto de salida o lesiones) por diversos mecanismos, incluyendo la proliferación celular y la reorganización del tejido.

La existencia de múltiples modelos para explicar la dinámica del tracto urinario inferior demuestra que ninguno se ajusta a la perfección para explicar todas sus fases. Hay que considerar que las estructuras anatómicas no tienen una forma geométrica perfecta, que cambian según el grado de repleción, el diámetro uretral es variable no sólo morfológicamente, sino que es dependiente de la fase de la micción, y que se aúnan varios componentes activos y pasivos en distintas proporciones. La complejidad, por

Aspectos anatomofisiológicos. Principios fisiológicos del Tracto Urinario Inferior

tanto, de obtener un modelo matemático único para describir el almacenamiento y el vaciado, es evidente.

1.1.3 OTRAS VÍSCERAS PÉLVICAS

1.1.3.1 ÚTERO

El útero es un órgano hueco, impar, situado en la pelvis menor femenina entre la vejiga y el recto. Descrito en la literatura clásica con forma de “pera”, aplanado de delante atrás y con su extremo más voluminoso en la parte superior. Sus dimensiones son variables con la edad, la paridad y por su puesto el estado de gestación. De media tiene una longitud de 6-9, 3-4 cm de ancho y 2-3 cm de espesor. Pesa entre 70 y 100 g. Podemos distinguir el cuerpo, cuello y el istmo, de escasa importancia salvo en el embarazo^{30, 31}.

1.1.3.1.1 CUERPO UTERINO

Supone las dos terceras partes del útero de la mujer sexualmente madura. Ocupa la porción superior y es fundamentalmente muscular. La cavidad central tiene una forma semejante a un triángulo, estando aplanada de delante atrás. Esta cavidad se comunica con las trompas en su extremidad superior y a través del istmo en su parte inferior con el cuello uterino.

El útero se relaciona con los órganos vecinos y su situación depende de su posición y del estado de repleción de la vejiga y del recto.

1.1.3.1.2 CUELLO UTERINO O “CÉRVIX”

Su forma es cilíndrica, con una longitud entre 2,5-3 cm. Se comunica en su parte superior con el istmo. Su parte inferior es de forma cónica, que termina protuyendo en la porción superior de la vagina, constituyendo el “*hocico de tenca*” o “*portio*”. En su centro se encuentra una cavidad de forma cilíndrica que comunica con la vagina en su parte inferior por el orificio cervical externo y en la superior constituye, en la zona del istmo, el orificio cervical interno. En las nulíparas, el orificio cervical externo es puntiforme.

Aspectos anatomofisiológicos. Otras vísceras pélvicas.

1.1.3.1.3 MEDIOS DE FIJACIÓN DEL ÚTERO:

Están compuestos por:

Sistema de sostén:

Músculo elevador del ano. En su parte posterior el cierre de la pelvis se completa con los músculos coxígenos y piriformes.

Diafragma urogenital. Está constituido por los músculos:

Esfínter estriado externo del ano: Partiendo del rafe sacrocoxígeo y del coxis, rodeando el ano terminan en el rafe medio.

Isquiocavernosos: De los cuerpos cavernosos al isquion.

Bulbocavernosos: Desde los cuerpos cavernosos hasta el rafe medio del periné, rodeando la vagina.

Transversos del periné: De la tuberosidad isquiática al rafe medio del periné, entre el ano y la vagina, con sus dos planos, profundo y superficial.

Esfínter estriado y externo de la uretra, que, rodeando la uretra se inserta en la vagina.

Sistema de suspensión:

Constituidos por tejido mioconjuntivo que parten del cuello uterino y se extienden a la pared pelviana. Podemos distinguir:

Ligamentos cardinales hacia los lados

Ligamentos úterosacros hacia atrás, terminando en las vértebras sacras

Pilares de la vejiga que se continúan con los ligamentos pubovesicales hacia delante.

Sistema de orientación:

Ligamentos redondos: Insertados en ambos cuernos uterinos, por debajo de la salida de la trompa, extendiéndose hasta el conducto inguinal.

Ligamentos anchos: de los borde uterinos a la pared pélvica, constituidos por dos hojas de peritoneo.

1.1.3.2 COLON SIGMOIDEO Y RECTO

1.1.3.1.1 SIGMA

El colon sigmoideo se sitúa entre el colon descendente y el recto, de longitud variable, penetra en ocasiones en la pequeña pelvis, en su pared pósterioizquierda. En su parte inferior se continúa con el recto a nivel de la 3° vértebra sacra. El límite entre ambas porciones del intestino grueso es impreciso, aunque nos podemos guiar por dos hechos, las haustras desaparecen en el recto y las tres tenias quedan reducidas a dos (anterior y posterior).

1.1.3.1.2 RECTO

Es la parte terminal del intestino, con una longitud de unos 16 cm, cruza la pared inferior de la pelvis y termina en el ano. Se sitúa en la línea media, encima del sacro y el coxis. Describe un trayecto cóncavo hacia delante, dirigiéndose hacia la cara posterior de la próstata en el hombre y en la mujer hasta la parte inferior de la pared posterior de la vagina. Desde aquí se dirige hacia abajo y atrás, con una fuerte inclinación convexa hacia delante.

El recto se relaciona con las asas intestinales o el sigma en su parte superior, en su parte inferior y en su cara ventral, en el hombre, con la vejiga distendida, con la pared posterior de ésta y en la mujer con el útero. Por debajo de la zona de reflexión del peritoneo en el hombre se relaciona con el fondo vesical, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la cara posterior de la próstata. En la mujer con la pared dorsal de la vagina. Cuando prosigue su camino hacia el ano se relaciona con los músculos elevadores y el esfínter externo. La parte superior o ampolla rectal, generalmente se

Aspectos anatomofisiológicos. Otras vísceras pélvicas.

encuentra distendido, en cambio la porción inferior suele estar vacía con una luz en forma de hendidura en el plano medio.

1.2.- TUMORES PÉLVICOS

1.2.1 CÁNCER DE PRÓSTATA

1.2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En España el cáncer de próstata supone el primer o segundo tumor (según las estadísticas consultadas) más frecuente en hombres (excluidos los cánceres de piel no melanoma) y la tercera causa de muerte por cáncer (por detrás del cáncer de pulmón y de colon). Su incidencia aumenta con la edad. Un 90 % se diagnostican en mayores de 65 años. No hay un registro de tumores en España único, por lo que podemos tener sólo estimaciones, así hay una incidencia de 45.33 /100.000 habitantes. Otros estudios estiman una incidencia de 28.7/100000 habitantes, encontrando un aumento de la tasa de incidencia a lo largo de los últimos años³². La supervivencia ha ido en aumento

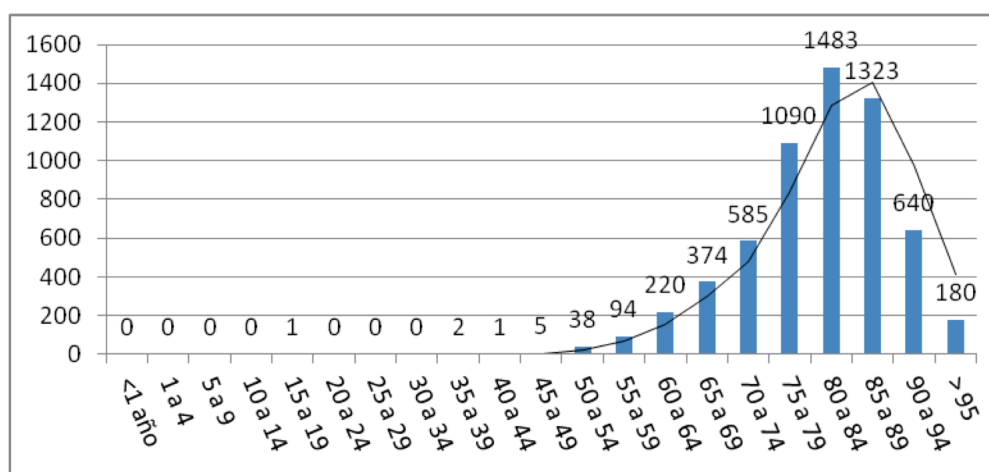


Figura 19. Mortalidad por tumores malignos de próstata por edades.
 Datos INE Año 2011 (27 Febrero 2013). Elaboración propia.

desde los años 90, siendo de 65,5 % a los cinco años³³. La mortalidad descendió más en pacientes más jóvenes y en países como Francia e Italia que en España³⁴.

Esta enfermedad es tan relevante que uno de cada seis varones padecerá un cáncer de próstata a lo largo de su vida³⁵.

En los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística en Febrero de 2013³⁶, correspondientes a datos del año 2011, el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en el varón en España, con 6034 defunciones. Encontramos 1 caso de 15 a 19 años, 1 de 40 a 44 años, 5 de 45 a 49, aumentando progresivamente como podemos ver en la gráfica, a partir de los 50 años (Fig. 19).

1.2.1.2 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista anatomopatológico, más del 95 % de los cánceres de próstata son un adenocarcinoma, siendo los restantes carcinomas los de células escamosas, transicionales o sarcomas³⁷.

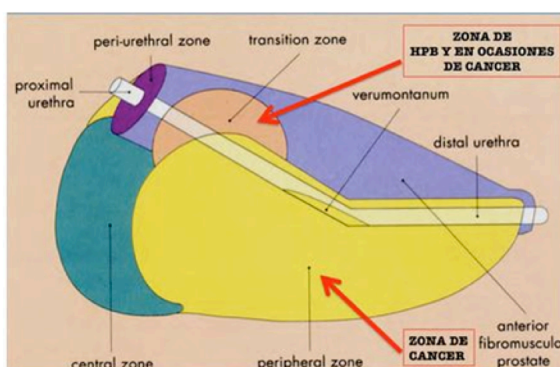


Figura 20. Anatomía prostática según McNeal

En todas las zonas glandulares puede asentar el cáncer de próstata, si bien en la zona periférica se desarrollan aproximadamente el 75 % de los casos, siendo por su localización, los más accesibles al tacto rectal. Dada la proximidad al ápex de estos tumores y la ausencia de bandas colágenas en este área trapezoidal, hace más fácil su extensión

extraglandular. En cambio, en la zona central asientan sólo un 10 % de los cánceres. En la zona transicional es donde más frecuentemente se observan los cambios de hiperplasia benigna de próstata, con aumento de su tamaño y separada de la zona central y periférica por una capa fibromuscular con depósitos de cuerpos amiláceos calcificados. En esta zona se estima que asientan el 15 % de los tumores malignos de la próstata (Fig. 20). No es palpable y dada la relativa resistencia de la cápsula a la invasión local, puede llegar a adquirir tamaños considerables, con elevación de marcadores y tacto normal.

En la zona de penetración de los conductos eyaculadores no presenta cápsula prostática, por lo que el tumor tiene un lugar factible para la extensión extracapsular.

La multifocalidad de los cánceres prostáticos es muy elevada, llegando hasta un 73 % de los casos detectados por cribado de próstata³⁸.

1.2.1.3 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

En el caso de tumores localizados en la próstata, la radioterapia externa es un tratamiento administrado con fines curativos. La dosis “convencional” es de 65 a 70 Gy y obtiene unos resultados comparables a los que se obtienen con la prostatectomía radical. En estadios más avanzados, el fracaso bioquímico va en aumento con la progresión del mismo, por lo que estas dosis serían insuficientes en el caso de enfermedad no órgano-confinada³⁹.

Después del tratamiento con radioterapia, suele encontrarse una disminución del tamaño prostático sin reducción del número de glándulas. Ocasionalmente se encuentran atrofia quística, metaplasia escamosa y atipias nucleares pero con arquitectura glandular conservada, persistiendo las células basales.

Según la revisión efectuada por Morris et al⁴⁰ de la literatura, a igualdad de dosis no se encuentran diferencias significativas entre las técnicas conformacionales y las convencionales en cuanto a eficacia en el control local de la enfermedad. De igual forma, comparando las técnicas conformadas tridimensionales y la IMRT la eficacia es similar en cuanto a control local de la enfermedad.

En lo que respecta a la braquiterapia, en tumores con baja probabilidad de metástasis y de afectación periprostática, sería deseable, desde el punto de vista de su tratamiento con radioterapia, obtener una dosis importante en la glándula, con un gradiente intenso de dosis para minimizar los efectos en tejidos sanos adyacentes y por tanto la morbilidad, tanto rectal como vesical. Esta es la base conceptual para la aplicación de fuentes radioactivas directamente en el interior de la glándula prostática. Para ello se utilizan los isótopos Yodo-131 y Paladio-103. Es importante una buena selección de los pacientes, para no incluir aquellos con riesgo de extensión

extracapsular, lo que hace necesaria la realización de un estudio con RMN en aquellos casos de tumores T2b, PSA entre 10 – 15 ng/ml⁴¹ o Gleason ≥ 7 ⁴².

El acceso más utilizado es el transperineal bajo control de ecografía transrectal de la próstata, bien con el paciente sometido a anestesia general o espinal.

El tamaño prostático es importante a la hora de planificar la braquiterapia ya que, en próstata mayores de 50 cc de volumen, el acceso para la implantación de las semillas radioactivas en la región ánterolateral de la próstata puede verse dificultado por la arcada púbica.

1.2.2 CÁNCER DE VEJIGA

1.2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de vejiga es el causante del 2 % de las muertes por cáncer en los países industrializados y después del cáncer de próstata, el más frecuente del tracto génitourinario en el hombre. La incidencia en nuestro país es de las más altas del mundo, siendo el cuarto o quinto (dependiendo de las fuentes) tumor más frecuente en hombres, tras los de pulmón, próstata y colorrectales. Afortunadamente sólo un 20 % debutan en un estadio avanzado.

Según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), el cáncer de vejiga es el quinto tumor maligno en incidencia entre los hombres en países desarrollados (tras los tumores de próstata, pulmón, colorrectales y de estómago), con aproximadamente 357.000 nuevos casos al año en todo el mundo (274.000 hombres y 83.000 mujeres). En España se estimaron para el año 2012, unos 13008 casos nuevos, lo que supone una incidencia del 14,4/100000 habitantes, con unas 4820 muertes (4,3/100000 habitantes)⁴³. Representa el 3,3% de todos los tumores (el 4,7% en hombres y el 1,6% en mujeres)⁴⁴.

En los últimos datos publicados en 2013 por el INE (Instituto Nacional de Estadística), correspondientes al año 2011, se produjeron en España 5085 muertes por cáncer de vejiga (4154 hombres y 931 mujeres)³⁶.

Generalmente se diagnostica en personas mayores de 40 años, en una proporción 3 ♂:1♀.

El factor de riesgo, incluso podríamos aventurarnos a decir que etiológico, más importante es el tabaquismo. La mitad de los cánceres de vejiga en el hombre y un tercio de lo que se presentan en la mujer, tiene relación con el consumo del tabaco.

Otros factores de riesgo conocidos son: el contacto con anilinas, aminas aromáticas, fenacetinas, clornafacina y las radiaciones ionizantes. La infección por *Schistosoma haematobium* es un factor de riesgo para la variedad escamosa de cáncer de vejiga en determinadas áreas geográficas.

1.2.2.2 ANATOMÍA PATOLÓGICA

En nuestro entorno europeo, histológicamente, el 90 % de los cánceres de vejiga son carcinomas de células transicionales. Otras estirpes celulares son más raras, así el 5 % son escamosos, el 2 % adenocarcinomas y menos del 1 % de células pequeñas. En las áreas endémicas de infestación por el parásito *Schistosoma haematobium*, la variedad escamosa constituye el 75 % de los casos. Cuando coexisten varios tipos tumorales, el pronóstico empeora.

En un 30 % de los pacientes se encuentra carcinoma “*in situ*”. Su importancia radica en que puede ser multifocal y acompañar a estadios superiores.

Clínicamente podemos clasificarlos, a grandes rasgos, como tumores superficiales, infiltrantes y lesiones metastásicas. El objetivo del tratamiento es distinto en cada grupo. En el caso de los tumores superficiales, el objetivo es reducir la posibilidad de recidiva y progresión a estadios más avanzados. En los infiltrantes, además de la recidiva local también se trata de disminuir el riesgo de diseminación a distancia. En el último grupo el objetivo es prolongar la supervivencia y aumentar la calidad de vida de los pacientes.

El cáncer de células uroteliales es un tumor quimiosensible, por lo que se puede tratar con varios agentes quimioterápicos que han demostrado actividad antitumoral. Se contempla la posibilidad de realizar tratamientos con quimioradioterapia con el fin de

preservar la vejiga. En pacientes seleccionados se ha conseguido una tasa de supervivencia a tres años del 60 % con tratamiento conservador (RTU y quimioradioterapia)⁴⁵. Bellmunt i Molins J et al refieren que la supervivencia a 5 años es del 49-63 % y con la vejiga preservada del 38-45%⁴⁶.

1.2.2.3 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

No existen estudios aleatorizados comparando la cistectomía y la radioterapia en pacientes con tumores de vejiga T2 y T3. Salvo en Reino Unido y Canadá, la radioterapia suele reservarse a pacientes no candidatos a la cirugía o que la rechacen. Con la radioterapia radical se obtiene una supervivencia a los 5 años de un 25 % en pacientes con estadios T1-T3 y un 16 % en estadio T4. Los T2 tienen una supervivencia a los 5 años de un 50 %, los T3 de un 20 % y los T4 un 10 %. Según el estudio de la RTOG, posponer la cistectomía tras el fallo de un intento de terapia conservadora, no parece modificar la supervivencia⁴⁷.

1.2.3 CÁNCER DE ÚTERO⁴⁸

1.2.3.1 CÁNCER DE ENDOMETRIO.

Es el tumor genital femenino más frecuente. Su incidencia en el mundo occidental es de 13,8-24,7 casos/100.000 habitantes/año, con ligero descenso, siendo su mortalidad aproximada de 3,5/100.000/año. Es el cuarto cáncer en orden de frecuencia entre la población femenina, detrás del de mama, pulmón y colon. Supone el 3 % de las muertes por cáncer en la mujer.

Se suele diagnosticar en mujeres postmenopáusicas entre 55 y 65 años. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma endometroide, que supone un 80 % de los casos. El resto se distribuyen entre los tipos escamoso, mucinoso, células claras, seroso, e indiferenciado. Las pacientes con tumores serosopapilares, de células claras e indiferenciados tienen un peor pronóstico.

La supervivencia global a 5 años es del 80 %, debido a su diagnóstico en estadios iniciales y su respuesta a la cirugía sola o bien asociada a radioterapia.

1.2.3.2 CÁNCER DE CUELLO UTERINO⁴⁹.

La incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino presenta unas diferencias geográficas muy notables, en relación con el nivel de desarrollo socio-económico de cada área estudiada. Así, aunque represente la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, si tenemos en cuenta los datos a nivel mundial, el 80 % se presentan en países no desarrollados. En los países desarrollados, su incidencia es muy baja y representa menos del 3 % de la mortalidad por cáncer en la mujer. Muy probablemente estas grandes diferencias, además de tener como causa consideraciones en los hábitos de vida, también se deben a los programas de detección precoz instaurados en los países occidentales.

La edad media de presentación es aproximadamente de 50 años, presentándose por encima de los 75 años sólo un 10 % de los casos. El tipo histológico más frecuente es el epidermoide o escamoso. En los países occidentales, el adenocarcinoma, que casi representa el 25 % de los casos va en aumento.

En pacientes jóvenes, la cirugía ofrece varias ventajas frente a la radioterapia: Preservación de los ovarios, mayor probabilidad con la cirugía de preservar una vagina funcional y la posibilidad de realizar linfadenectomía. Las pacientes no candidatas a cirugía bien por edad o por estado general, se pueden beneficiar del tratamiento con radioterapia.

Actualmente, el tratamiento más comúnmente empleado es RT externa, seguida de braquiterapia intracavitaria con cisplatino concurrente semanal. Con esta combinación todavía permanece controvertido el beneficio que se pueda obtener en cuanto a supervivencia, si bien algunos estudios incluyen estadios aún más avanzados, lo que podría alterar los resultados⁵⁰.

1.2.4 CÁNCER COLORECTAL^{51,52}

El cáncer colorectal es la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos y el más frecuente. En el hombre se sitúa por detrás del cáncer de pulmón y próstata como causa de muerte y en la mujer detrás del cáncer de mama y pulmón⁵³. El 70 % se

localiza en el colon, mostrando una variación geográfica en relación con hábitos dietéticos y el 30 % en el recto sin diferencias significativas en este sentido.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma con un 95 %. El resto pueden ser variantes del mismo (mucinoso, en anillo de sello, adenoescamoso) o bien epidermoide, medular o indiferenciado.

El tratamiento de elección es la cirugía. El objetivo es efectuar una cirugía oncológica radical extirpando la región, con amplios márgenes de seguridad, así como los ganglios linfáticos tributarios de la lesión. Esto es posible en el 76% de los enfermos⁵⁴. Las hemicolectomías derechas e izquierdas, dependiendo de la localización tumoral, han sido las técnicas usadas por los cirujanos en el colon.

La radioterapia no tiene prácticamente papel en el tratamiento del cáncer de colon. Existe una experiencia en tumores localmente avanzados, utilizando radioquimioterapia neoadyuvante y resección múltiple de órganos, informando de una supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 73,7 %⁵⁵.

Dónde comienza exactamente el recto no tiene una respuesta unánime. Anatómicamente, donde comienzan a observarse cambios en la musculatura de la pared del intestino grueso y comienza a hacerse un órgano retroperitoneal. En la práctica es la porción de intestino grueso por debajo del repliegue retroperitoneal, es decir en los últimos 12 a 15 cm. Termina a uno o dos centímetros por debajo del anillo anorectal, en la línea pectínea. Se puede dividir en tres partes según la localización de las válvulas de Houston.

El cáncer de recto tiene una incidencia mayor en Navarra y Vascongadas y menor en Cuenca y Granada. Es más frecuente en varones y por encima de los 65 años. Los factores de riesgo, anatomía patológica, etc. son similares a las del cáncer de colon visto anteriormente.

El tratamiento es conveniente que sea multidisciplinar, para asegurar los mejores resultados. La radioterapia preoperatoria a dosis ≥ 30 Gy, mejora el control local y la supervivencia, siendo también eficaz la radioterapia postoperatoria⁵⁶. En un reciente y amplio estudio, si bien la radioterapia preoperatoria consigue un 50 % más de control

Tumores pélvicos

local que la cirugía sólo, la supervivencia global permanece igual, si bien parece que hay un aumento de la supervivencia cáncer-específica⁵⁷. La combinación de cirugía, radioterapia, terapia sistémica y agentes biológicos, parece ser prometedora⁵⁸.

1.3.- RADIOTERAPIA. ASPECTOS GENERALES.

1.3.1 HISTORIA. CUADRO SINÓPTICO.

La historia de la Radioterapia es un relato fascinante, con una serie de hechos y personajes que, cada uno por derecho propio, merecería un apartado en este trabajo, pero en pro de la brevedad, los aspectos históricos pueden ser resumidos en este cuadro sinóptico (Fig. 21)

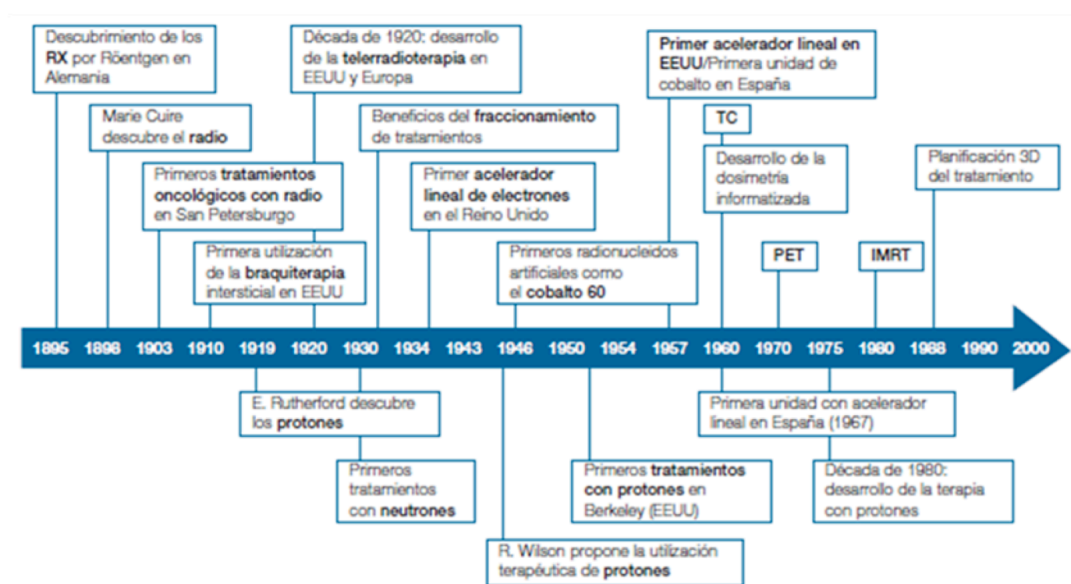


Figura 21. Historia de la Radioterapia¹. RX: rayos X; TC: tomografía computerizada; PET: tomografía por emisión de positrones; IMRT: radioterapia de intensidad modulada

1.3.2 DEFINICIÓN

La definición de radioterapia, adaptando la que adopta la Real Academia de la Lengua⁵⁹ es: La radioterapia consiste en el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento de las enfermedades fundamentalmente de naturaleza maligna. La especialidad médica que utiliza las radiaciones ionizantes en el tratamiento de las enfermedades es la Oncología Radioterápica.

1.3.3 CUADRO DEL TIPO DE RADIACIONES EMPLEADAS

Las radiaciones ionizantes empleadas en radioterapia pueden esquematizarse y resumirse como podemos ver en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las partículas ionizantes utilizadas en radioterapia.

Algunos tipos de radiaciones ionizantes	
Radiaciones ionizantes no cargadas	Radiaciones electromagnéticas
	Radiación de partículas: Neutrones
Radiaciones ionizantes cargadas	Radiaciones β
	Electrones acelerados
	Radiaciones α
	Protones
	Iones ligeros

1.3.4 UNIDADES DE RADIACIÓN⁶⁰.

Para poder medir y comparar las energías absorbidas por el tejido en diferentes condiciones ha sido necesario definir ciertos conceptos (de exposición, de dosis absorbida, de dosis equivalente), así como las unidades correspondientes. Estas definiciones y unidades han ido evolucionando a medida que se ha tenido mayor conocimiento de la radiación.

La Comisión Internacional de Unidades de Radiación (CIUR) ha definido un sistema de unidades aceptado internacionalmente, y de empleo rutinario en la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR). Estas unidades en el sistema internacional (S.I.) incluyen El Becquerel, El Gray y El Sievert y su definición se basa

en el sistema MKS (Sistema Metro, Kilogramo, Segundo). Vienen a sustituir al Curie, al rad y al rem, que son unidades tradicionales.

La 15ª Conferencia General de Pesas y Medidas, adoptó becquerel, símbolo Bq, igual al segundo a la potencia menos uno (Resolución 8), y el gray, símbolo Gy, igual al julio por kilogramo (Resolución 9)⁶¹.

1.3.4.1 UNIDADES DE ACTIVIDAD (EL BECQUEREL)

El **becquerel** (Bq) es una unidad del Sistema Internacional de Unidades que mide la actividad radiactiva de un radionucléido expresado en s^{-1} . Se define como la actividad de una cantidad de material radioactivo con decaimiento de un núcleo por segundo. Equivale a una desintegración nuclear por segundo.

La 15ª Conferencia General de Pesas y Medidas, adoptó becquerel, símbolo Bq, igual al segundo a la potencia menos uno (Resolución 8).

La relación entre la antigua unidad Curie (cantidad de desintegraciones por segundo que se producen en un gramo de radio puro) con el Becquerel es la siguiente:

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$$

1.3.4.2 UNIDADES DE EXPOSICIÓN (EL ROENTGEN)

La exposición mide la ionización producida por la radiación. Su unidad es el Roentgen. La energía depositada depende del material que recibe la absorción. Un roentgen equivale a la exposición de una unidad electrostática de carga liberada en un centímetro cúbico de aire. Expresado en unidades del SI, es la exposición recibida por 1 kg de aire si se produce un número de pares de iones equivalente a 2,58 elevado a -4 coulomb.

Su notación es así:

$$1R = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ C/Kg}$$

1.3.4.3 UNIDADES DE DOSIS ABSORBIDA (EL GRAY Y EL RAD)

La dosis absorbida (D) es la energía depositada (en Julios) por unidad de masa, independientemente de qué material se trate.

En el S.I. en su 15ª Conferencia General de Pesas y Medidas (resolución 8), adoptó como la unidad de dosis absorbida el Gray (Gy), definido como sigue:

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/ kg} = 1 \text{ m}^2 \text{ s}^{-2}$$

La unidad antigua de dosis absorbida es el rad. Su equivalencia:

$$1 \text{ rad} = 0.01 \text{ J/ kg} = 0,01 \text{ Gy}$$

Un Roentgen deposita en tejido una dosis de 0.96 rad, casi un rad, por lo que con frecuencia estas dos unidades se confunden.

Una dosis corporal total de 5 Gy es letal para el 50 % de los sujetos.

1.3.4.4 DOSIS EQUIVALENTE (EL SIEVERT Y EL REM)

Las radiaciones ionizantes son capaces de producir efectos biológicos similares, pero una cierta dosis absorbida puede producir efectos de magnitudes distintas, según el tipo de radiación de que se trate. Esta diferencia de comportamiento se ha medido con el factor de calidad (Q) para cada tipo de radiación.

El factor de calidad es una medida de los efectos biológicos de las distintas radiaciones, comparándolos con los Rayos X y Gamma. Se tomó de manera arbitraria Q=1 para los Rayos X y Gamma. Q depende de la densidad de ionización de las distintas radiaciones.

La dosis equivalente es un nuevo concepto que se definió tomando en cuenta el factor de calidad. Es igual a la dosis absorbida multiplicada por el factor de calidad. La unidad de dosis equivalente en el S.I. es el **Sievert (Sv)**, definido como:

$$1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy} \times Q$$

Sus unidades son J/Kg ó m^2s^{-2}

Para Rayos X y Gamma $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy}$, dado que $Q = 1$.

La unidad antigua es el **rem**:

$$1 \text{ rem} = 1 \text{ rad} \times Q$$

Nótese que $1 \text{ rem} = 0.01 \text{ Sv} = 1 \text{ cSv}$ ó $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$

Se muestra un resumen de las principales unidades de radiación en la Tabla 2

<i>Concepto</i>	<i>Proceso físico</i>	<i>S.I.</i>	<i>Unidades antiguas</i>
Actividad	Desintegración nuclear	Bq	Ci
Exposición	Ionización del aire	R	R
Dosis absorbida	Energía depositada	Gy	rad
Dosis equivalente	Efecto Biológico	Sv	rem

Tabla 2. Resumen de unidades de radiación

1.3.5 CLASIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA⁶²

Siguiendo a la Dra. González San Segundo, puede realizarse desde distintos puntos de vista:

- ✓ Según la finalidad del tratamiento.
- ✓ Según el tiempo de la irradiación.
- ✓ Según la modalidad de RT utilizada.

1.3.5.1 SEGÚN LA FINALIDAD DEL TRATAMIENTO

Radical: Se realiza con fines curativos, bien como método único o en combinación con otros tratamientos. Permite rescate quirúrgico después de recaída.

Adyuvante o complementaria: Es el tratamiento aplicado tras cirugía o quimioterapia con la finalidad de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir el riesgo de recaída local. Su utilidad se basa en la erradicación de restos tumorales subclínicos. Permite tratamientos menos mutilantes.

Paliativa o sintomática: Pretende la desaparición o mejoría de los síntomas.

1.3.5.2 SEGÚN EL TIEMPO DE LA IRRADIACIÓN

Preoperatoria asociada o no a la quimioterapia. Utilizada por ejemplo en cáncer de pulmón IIIA, tumores vesicales, etc.

Radioterapia intraoperatoria (RIO). Consiste en una única dosis durante el acto quirúrgico.

Postoperatoria. Utilizado en tumores de recto, cabeza y cuello, mama, sarcomas de partes blandas, etc.

Concomitante o alternante con la quimioterapia. Por ejemplo en tumores de cabeza y cuello avanzados, cáncer microcítico de pulmón, linfomas no Hodgkin, cáncer de ano, cáncer de esófago, etc.

Radioterapia. Aspectos Generales

Radioterapia externa	Dispositivos de Rx	
	Cobalto	
	Aceleradores	
Braquiterapia	Fuentes selladas	Braquiterapia intersticial
		Braquiterapia endocavitaria
	Fuentes no selladas	I^{131} , P^{32} , St^{189}

Tabla 3. Fuentes de radioterapia

1.3.5.3 SEGÚN LA DISTANCIA DE LAS FUENTES DE RADIACIÓN EMPLEADAS PARA LA RADIOTERAPIA

Según la distancia en que esté la fuente de irradiación, se pueden distinguir dos tipos de radiotratamientos (Tabla 3):

1.3.5.3.1 BRAQUITERAPIA O CURITERAPIA.

La palabra braquiterapia procede del griego *βραχυς* (braquis) que significa "corto" y *Curi* de Curie.

Es la RT que emplea isótopos radiactivos en contacto con los tejidos tumorales o dentro del tumor o de cavidades del organismo.

Encapsuladas, situadas dentro o en la proximidad de un tumor (distancia "corta" entre el volumen a tratar y la fuente radiactiva), lo que también se pueden denominar fuentes selladas. Puede ser a su vez:

Intersticial: las fuentes radiactivas atraviesan el tejido tumoral. Suele emplearse como isótopo el Iridio-192. Se utiliza en tumores de labio, orofaringe, cavidad oral, mama, piel, vulva, sarcomas de partes blandas, etc.

Endocavitaria: se coloca el material radiactivo en la proximidad del tumor, aprovechando cavidades, orificios o conductos naturales.

Clásicamente se han empleado como isótopos el Radio-226 (abandonado por problemas de radioprotección), el Cesio-137 y el Cobalto- 60.

Los principales tumores tratados son los ginecológicos y los urológicos

No selladas, no encapsuladas o Metabólicas:

Las fuentes no selladas o metabólicas son las que se inyectan al paciente. Son compuestos radiactivos que se fijan a un determinado órgano donde habitualmente se metabolizan, siendo distintas según el tumor al que van dirigidas a tratar, valgan como ejemplo el I^{131} para el cáncer de tiroides o bien el Estroncio St^{89} para metástasis, óseas por ejemplo, del cáncer de próstata.

1.3.5.3.2 TELETERAPIA O RADIOTERAPIA EXTERNA.

Es el tratamiento donde la fuente de irradiación está a cierta distancia del paciente (desde unos centímetros hasta un metro), y se utilizan equipos de dimensiones considerables, como son la bomba de Cobalto y el acelerador lineal de electrones. En este tipo de tratamiento, que es el más común, los pacientes acuden diariamente de forma ambulatoria por un período variable, dependiendo de la enfermedad que se esté tratando. La radiación puede ser de rayos gamma, rayos X, electrones, protones o núcleos atómicos. Las fuentes de radioterapia pueden ser:

Aparatos de Ortovoltaje o Kilovoltaje:

Son los empleados desde más antiguo. Varían desde 30 hasta 400 Kv, son de baja energía. No tienen capacidad de penetrar en la profundidad de los tejidos, por lo que se emplean en tumores superficiales como el cáncer de piel.

Aceleradores de partículas.

A partir de los años 70 surgieron los aceleradores lineales de electrones (ALE, ó LINAC, del inglés LINear ACcelerator) que producen tanto rayos X de alta energía, pudiendo elegir la energía desde 1,5 hasta 25 MV, como electrones que sirven para tratar tumores superficiales. Tienen la posibilidad de generar radiación corpuscular (electrones) o electromagnética (fotones).

Dependiendo de la energía, pueden tratarse desde tumores superficiales con electrones a tumores profundos con fotones (tumores pélvicos, torácicos, etc.).

Son el aparataje más extendido en las unidades de Oncología Radioterápica.

Unidades de telegammaterapia

Son unidades constituidas por un isótopo radiactivo, alojado en la cabeza de la unidad que, en su desintegración, emite radiación ionizante. Habitualmente, el isótopo es el Cobalto-60, lo que antiguamente se denominaba *bomba de Cobalto*, cuya radiación de rayos gamma con una energía de 1,6 MeV (megaelectrón-voltios) penetran más en profundidad. Se emplea sobre todo en tumores de mama y de cabeza y cuello.

1.3.6 DISPOSITIVOS DE RADIOTERAPIA⁶³

Órgano	Dosis limitante
Médula	< 50 Gy
Vejiga	V70 < 20% V60 < 40%
Gónadas	< 6 Gy
Recto	V70 < 25% V50 < 63%

Gy: gray; V: volumen del órgano que recibe * dosis.

Tabla 4. Dosis limitante recomendada en función del volumen irradiado de los principales órganos críticos (considerando fraccionamiento estándar: 2 Gy/fracción 5 d/semana)

Para mejorar los resultados de la radioterapia se han desarrollado distintas técnicas además de las que se emplean para poder manipular las curvas de isodosis, adaptándolas al volumen a radiar, técnicas que no se van a describir por su complejidad y especialización. Pasaremos un rápido repaso a los modernos aparatos utilizados actualmente.

Existe una limitación importante a la administración de radiación para el tratamiento de los tumores: los daños que se pueden producir en los órganos adyacentes. Se muestra en la Tabla 4 las dosis limitantes para los órganos pélvicos.

Los objetivos de todas ellas, por tanto, es administrar la mayor cantidad de radiación en el punto elegido, afectando lo menos posible a los órganos adyacentes. O de otro modo, aumentar la dosis total en el volumen de planificación (PTV) sin repercusión en los órganos sanos (escalada de dosis, braquiterapia, IMRT, RT estereotáxica).

- Acortar el tiempo total de tratamiento para evitar la repoblación tumoral (fraccionamientos acelerados, RT estereotáxica).
- Mejorar el depósito de la radiación mediante consideraciones radiobiológicas (partículas pesadas).
- Optimizar la delimitación de los volúmenes con nuevas técnicas de imagen aplicadas a la planificación dosimétrica (PET-TC, RM).
- Minimizar los errores de posicionamiento con adecuados sistemas de inmovilización, de control de la respiración y de verificación de la administración de la dosis en tiempo real (IGRT, tomoterapia).

1.3.6.1 3D-CRT (DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY) RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL DIMENSIONAL.

Tiene como objetivo depositar una alta dosis de radiación confinada al objetivo teniendo en cuenta la tolerancia de los tejidos adyacentes de riesgo, aceptando la hipótesis que una mayor adecuación geométrica entre la dosis y el volumen blanco permite aumentar la dosis sobre el tumor sin incrementar el riesgo de complicaciones. Por tanto adapta el haz de radiación a la forma del tumor.

La visualización en tres dimensiones del objetivo a radiar se obtiene mediante imágenes anatómicas y funcionales obtenidas mediante tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía de emisión de fotones individuales (SPETC), tomografía por emisión de positrones (PET) o ecografía⁶⁴.

1.3.6.2 RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

Es un avanzado método de radioterapia 3d-CRT que da forma al objetivo a tratar. Es una técnica de planificación inversa que integra haces administrados con sistemas de colimación dinámicos mediante conformadores micromultiláminas, capaces de aplicar la irradiación de forma variable en cada campo.

Utiliza cientos de pequeños haces de radiación de intensidad no uniforme (modulación) para conseguir una mejor irradiación del objetivo, siendo mayor la radiación en el centro del tumor que en los tejidos adyacentes. Esta ordenación cambia en cada tratamiento según sean segmentos estáticos o dinámicos. Permite administrar dosis distintas a volúmenes blancos diferentes en un mismo tiempo terapéutico.

La IMRT está especialmente indicada en los tumores de cabeza y cuello y en el cáncer de próstata. Permite la escalada de dosis sin aumento de la toxicidad.

1.3.6.3 TOMOTERAPIA

Es una forma de radioterapia guiada por imagen IGRT que combina un acelerador lineal y un TC que giran 360° de forma helicoidal alrededor del paciente, lo que permite escalar la dosis y minimizar los efectos de la radiación en los tejidos sanos.

Sus ventajas son similares a la IMRT, permitiendo además, redireccionar el haz durante la sesión de radioterapia si se producen errores geográficos.

1.3.6.4 IGRT (RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEN)

La IGRT ofrece la posibilidad de situar el tumor y los tejidos críticos en posición durante el tratamiento, evitando irradiar en lo posible los tejidos sanos. Puede adaptarse la radiación a los movimientos de los órganos o del propio tumor.

1.3.6.5 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA/RADIOCIRUGÍA

Es una forma de radioterapia por fotones, que se sitúa en posición por métodos estereotácticos, lo que permite una precisión importante, prácticamente milimétrica, gracias a sistemas complejos de inmovilización. También incorporan un sistema de control de la respiración. Se pueden utilizar en tumores intracraneales y extracraneales por ejemplo: Tumores de pulmón estadio I inoperables o metástasis hepáticas < 3 cm.

Suele fraccionarse la dosis total de radiación con el fin de que sea mejor tolerada. Se han desarrollado varios dispositivos:

- Radiocirugía por radiación de protones
- *Gamma knife (cuchillo gamma)*
- *Radiocirugía con acelerador lineal*
- *Cyberknife Robotic Radiosurgery System (robótico)*

1.3.6.6 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO)

Es una modalidad terapéutica que permite incorporar al tratamiento del cáncer una dosis única de radiación durante el tiempo quirúrgico, como sobreimpresión o como tratamiento único, en un tumor no resecado o en el lecho quirúrgico, permitiendo el desplazamiento y la protección de los tejidos normales. Los pacientes subsidiarios de RIO son aquellos a quienes se va a someter a una resección quirúrgica y que tienen un alto riesgo de recidiva local.

Se utiliza en tumores digestivos, sarcomas, otorrino, mama y en tumores infantiles, siendo tema de investigaciones recientes.

1.3.7 EFECTO CELULAR DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

La parte absorbida es la que interacciona con el tejido a tratar y la que resulta útil en el tratamiento. Otra parte de la radiación se desvía por diversos motivos y, por último, otra se difunde, es decir, se propaga fuera de la trayectoria del haz, hecho que explica por qué tejidos fuera del haz de radiación pueden recibir una dosis de radiación parásita.

En la Tabla 5 observamos las fases de la acción de la radiación sobre las células, así como su duración.

Tabla 5. Estadios y duración del depósito de energía de la radiación.

Tomado y traducido de ICRU report 86⁶⁵

Depósito de energía de la radiación	
<i>Estadio</i>	<i>Duración</i>
Físico	Hasta $\approx 10^{-13}$ s
Químico	Hasta 1 s
Celular	Duran hasta semanas
Orgánicas	Pueden durar la vida del organismo o más allá (transgeneracional)

Fase física:

Después del paso de la radiación se produce en un corto espacio de tiempo del orden de 10^{-13} segundos. Tienen lugar ionizaciones y excitaciones moleculares después del depósito de energía de la radiación.

Fase fisico-química:

Se produce en magnitudes de tiempo desde unos pocos segundos hasta pocos minutos. Las moléculas excitadas o ionizadas, reaccionan con otras próximas (ADN, proteínas, lípidos).

Fase biológica:

Ya sea por efecto directo o indirecto, la radiación provoca una alteración de las macromoléculas y con ello modifica las principales funciones de la vida celular. La acción sobre el ADN celular, bien directa o indirecta, es crucial para su acción en el tratamiento del cáncer. Los tumores malignos se caracterizan por la proliferación celular

Radioterapia. Aspectos Generales

ilimitada, íntimamente conectada con la síntesis de los ácidos nucleicos y el núcleo celular es mucho más sensible a la radiación que la superficie celular. La radiación puede dar lugar a deleciones, inserciones, *crossing-over* y reuniones de fragmentos del ADN que alteren la capacidad de duplicación celular.

1.3.8 EFECTOS ADVERSOS DE LA RADIOTERAPIA PÉLVICA

1.3.8.1 DEFINICIÓN DE TOXICIDAD

El término "*toxicidad*" no está claramente definido por los organismos reguladores. Se ha preferido el término "*efecto adverso*" genérico, ya que algunos eventos pueden o pueden no estar relacionados con el tratamiento. Por lo tanto, es necesaria realizar una atribución al tratamiento utilizando cinco códigos específicos que describen la relación del caso con el tratamiento: "definitivo", "probable", "posible", "poco probable" o "ajeno". El término "toxicidad" se utiliza generalmente cuando un evento adverso se atribuye al tratamiento en las tres primeras categorías.

Se puede definir la toxicidad como cualquier cambio temporal o permanente en los tejidos normales y/o los síntomas derivados del tratamiento del cáncer⁶⁶.

Según los antiguos criterios de la RTOG y del NCI publicados en la guía CTC⁶⁷ (*Common Toxicity Criteria*) se considera toxicidad aguda a todas aquellas alteraciones ocurridas durante el tratamiento y antes de los 90 días de finalizado el mismo, y se consideran efectos crónicos o tardíos a los que aparecen tras meses o años a partir de los 90 días del fin del tratamiento⁶⁸.

Trotti et al⁶⁹, ponen en tela de juicio este criterio tan rígido, en la época del tratamiento multimodal, en el que cada modelo de tratamiento es único, y según estos autores, deberían ser establecidos los criterios temporales por los propios investigadores.

Según otros autores como Samper Ots PM et al⁷⁰ pueden clasificarse como toxicidad aguda antes de los 6 meses y crónica después de los 6 meses.

1.3.8.2 LA VEJIGA COMO ÓRGANO DE RIESGO

La vejiga se considera como un órgano de riesgo de padecer alteraciones debidas a la radioterapia. Esta circunstancia se da en aquellos casos en que la vejiga se interpone en el trayecto de la radiación en su camino hasta el órgano a radiar. Puede ocurrir en los siguientes casos:

- ✓ Cánceres prostáticos sin extensión vesical.
- ✓ Cánceres uterinos (cuello sin extensión vesical o cuerpo de útero)
- ✓ Cánceres del canal anal.

De manera más rara puede verse afectada la vejiga al radiar otros tumores pélvicos:

- ✓ Recto
- ✓ Vulva
- ✓ Vagina
- ✓ Pene
- ✓ Uretra
- ✓ Uraco

1.3.8.2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO

Las alteraciones posteriores a la radioterapia en la vejiga podemos clasificarlas en tempranas y tardías. Según Rubin et al⁷¹, agudas serán aquellas que se producen dentro de los 3 a 6 primeros meses después de la radiación y tardías > 3-6 meses. También puede llamarse subagudas las que se producen entre los 3 y 6 primeros meses.

Liao YP et al. (2009)⁷² definen complicaciones precoces como aquellas que se producen dentro de los 90 días después de la radioterapia y tardías las que aparecen más allá de los 90 días.

En la actualidad no están consensuados de manera unánime los tiempos para considerar precoces o tardías las complicaciones como se ha discutido en apartados precedentes.

1.3.8.2.1.1 EFECTOS PRECOCES.

Según algunos autores, con es el caso de Stewart FA⁷³, los cambios agudos observados en el comportamiento de la vejiga no se deben, a pesar de la gran inervación vesical, a efectos de la radioterapia sobre los nervios *per se*. Los efectos agudos parecen ser debidos a la inflamación y a la lesión de la capa de células epiteliales. Después de días o semanas tras la radiación, se ha observado degeneración dispersa de las células, así como hiperemia y ulceración. También se ha visto un aumento de la actividad mitótica tras la radiación, aunque en este punto existen controversias⁷⁴.

1.3.8.2.1.2 EFECTOS TARDÍOS.

El tiempo de aparición de complicaciones tardías varía de algunos meses a varios años con una mediana de tiempo de 13 – 20 meses. La mayoría ocurren en los 2-3 años desde el tratamiento. De esta forma, el seguimiento a largo plazo es conveniente para evaluar el riesgo en los pacientes sometidos a radioterapia (Fig. 22).

En experimentación se ha observado que tras la irradiación de la vejiga, existe un periodo de latencia de unos 6 meses, pasado el cual se produce una disminución de la función vesical dependiente de la dosis, con cambios en la frecuencia urinaria y la capacidad vesical⁷⁵.

La latencia para las complicaciones tardías vesicales es mayor para la vejiga que para el recto⁷⁶. En el trabajo de Pérez et al⁷⁷ encuentra que el 80 % de las complicaciones ocurren a los 30 meses de la terapia inicial, frente a los 48 meses para las complicaciones gínitourinarias. Esche et al⁷⁸, por su parte señala que el intervalo medio que transcurre desde la radiación hasta la manifestación de las complicaciones es

de 28 meses para el caso de las complicaciones génitourinarias y 19 para las rectosigmoideas. Por su parte Dewit L et al⁷⁹ y Watson et al⁸⁰ encuentran que latencias de 10 años no son raras. Incluso se han barajado intervalos mayores, encontrando una primera manifestación de daño vesical postirradiación a los 28 años⁸¹. Es más, Zoubek et al⁸² informó recientemente de un intervalo de 39 años entre el tratamiento y secuelas urinarias (de 11 pacientes: 4 con afectación del TUS, 5 y 9 vejiga fibrótica con baja acomodación y arreflexia del detrusor), disfunción uretral, 4 fístulas vésico-vaginales, en el caso de radioterapia por el cáncer de cérvix.

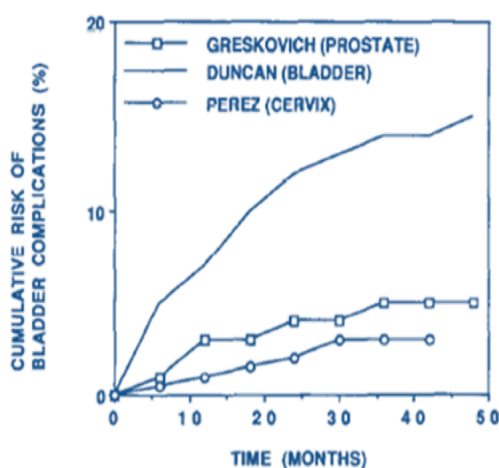


Figura 22. Riesgo relativo de complicaciones vesicales según el tiempo desde la radioterapia en distintos tumores. Tomado de Marks LB et al²⁹

A modo de ejemplo, la tasa de complicaciones génitourinarias en pacientes con cáncer de próstata radiado fue en aumento por lo menos hasta los 8 años después de la radiación. Es más, en el caso de la toxicidad génitourinaria no parece estabilizarse. Una ola inicial de efectos adversos, generalmente leves, ocurre en los primeros dos años. Habrá que investigar con un seguimiento mayor de dos años para estudiar qué ocurre con los eventos más graves⁸³. Sin embargo, la toxicidad rectal y la disfunción eréctil⁸⁴ presentan una meseta a los dos años de seguimiento.

1.3.8.2.2 BRAQUITERAPIA PROSTÁTICA VS RADIOTERAPIA EXTERNA

La aparición de síntomas urinarios después de la braquiterapia es muy frecuente, alcanzando un máximo entre el primer y tercer mes después del implante. En cambio, al año, suele producirse un regreso a la normalidad. La incidencia de retención aguda

urinaria varía entre 1,5 y 27%, aunque un bajo porcentaje de pacientes (0-8,7%) va a necesitar cirugía para resolverla debido a que sea prolongada o a que persista una sintomatología urinaria obstructiva importante. Los alfabloqueantes pueden ser útiles para aliviar síntomas de vaciado después del implante, aunque no para reducir la necesidad de cirugía.

Hay varios factores predictivos clínicos para el desarrollo de complicaciones urinarias:

- ✓ Puntuación elevada en el IPPS previo a la implantación de las semillas radioactivas.
- ✓ Próstata de gran tamaño
- ✓ Signos funcionales obstructivos (Qmax disminuido, residuo postmiccional y parámetros urodinámicos de obstrucción).

La técnica del implante es importante para minimizar en lo posible la aparición de efectos secundarios. Así, una técnica de implante periférico (garantizando dosis bajas a la uretra) y evitando el plano uretral, puede minimizar el daño en la uretra y sus consecuentes complicaciones urinarias. La incontinencia urinaria después de la braquiterapia es una complicación poco frecuente, pero su frecuencia aumenta dramáticamente después de la resección transuretral de la próstata realizada para resolver una retención urinaria sostenida (Arlandis S et al)⁸⁵.

Comparando la toxicidad entre braquiterapia transperineal y radioterapia conformacional 3D-CRT en el cáncer de próstata, Zelefsky MJ et al⁸⁶, encontraron mayor toxicidad grado II en el caso de la braquiterapia y, además, era más prolongada, incluso más de un año. En el grupo de 3D-CRT el 58 % de los pacientes no tuvieron toxicidad urinaria aguda o bien fue de grado I, precisando en el 42 % tratamiento medicamentoso (grado 2). En cambio en los tratados con braquiterapia, en el 3% se observó retención urinaria aguda (toxicidad grado III), no teniendo ningún caso en el grupo de radioterapia externa. En cuanto a la toxicidad tardía, en el grupo de 3d-CRT, el 91 % no la tenía o era mínima, mientras que en el grupo de braquiterapia el porcentaje fue del 62%. En los pacientes sometidos a 3D-CRT, la toxicidad aguda se resolvió en 4

a 6 semanas, mientras que en el 31 % de los pacientes con braquiterapia persistió un año, durando de 12 a 70 meses. La probabilidad actuarial de toxicidad grado 2 a cinco años fue del 8 %. En el caso de 3D-CRT, los síntomas de grado 2 se resolvieron en el 68 % a los 36 meses de su inicio. La probabilidad de mejora en 36 meses fue del 59 %. La toxicidad grado 3 (estenosis uretral) se desarrolló en el 1 % de los pacientes en el grupo de 3D-CRT y en 7 % en el grupo de braquiterapia, con una diferencia estadísticamente significativa, siendo un factor de riesgo haber sido sometido a una RTU previa en comparación con el grupo de braquiterapia en el que sólo un paciente tenía esta circunstancia. La toxicidad grado 3 para 3D-CRT era del 2 % y del 12 % para la braquiterapia. Las variables que afectan a la toxicidad son la dosis de radiación, el estadio y la RTU previa. La edad no parece que tuvo influencia en el estudio citado.

En general se puede considerar que los paciente sometidos a braquiterapia presentan más síntomas irritativos y obstrucción del tracto urinario inferior que los que son tratados con radioterapia externa, aunque las complicaciones graves a largo plazo son raras⁸⁷. En el caso de la radioterapia externa, los síntomas regresan en unos 6 a 24 meses⁸⁸.

1.3.8.3 EFECTOS URETRALES POSTRADIOTERAPIA²⁹

En el caso de la radioterapia pélvica, la uretra es un canal virtual, difícil de delimitar, en la que no se ha definido aún un nivel de dosis de restricción. La uretra prostática se considera un órgano en riesgo sobre todo durante la braquiterapia. Lo más relevante se encuentra en el 30 % del volumen uretral, con dosis que, según los equipos, pueden alcanzar de 170 a 240 Gy.

Es curioso constatar que, en las aplicaciones de curiterapia llevadas a cabo antiguamente directamente en la uretra, no aparecían excesivos casos de morbilidad. Sin embargo y comparativamente, los abordajes quirúrgicos transuretrales (resecciones transuretrales) a la larga, pueden causar daños vasculares isquémicos y lesiones celulares funcionales, que pueden impedir la reparación después de la radioterapia⁸⁹. Quizás por este hecho, las estenosis uretrales se producen con más frecuencia en pacientes que han tenido resecciones transuretrales de próstata. Generalmente no se

observan, en cambio, en pacientes con radiación intraoperatoria del triángulo. Tras la aplicación de una dosis de 60 - 70 Gy, se produce estenosis uretral en un 0 - 5% de los pacientes que no han tenido una RTUP previa, en comparación con 5 - 15% de los pacientes que han sufrido con anterioridad una intervención transuretral.

1.3.8.4 EFECTOS PROSTÁTICOS POSTRADIOTERAPIA

La radiosensibilidad de la glándula prostática normal no ha sido suficientemente estudiada. Según el antiguo trabajo de Bostwick DG et al⁹⁰, sobre 40 pacientes tratados con radioterapia prostática y pelvis en 7 a 8 semanas, tomando como control 10 pacientes sometidos a radioterapia por tumores pélvicos no prostáticos, donde se obtuvieron biopsias pre y post-radioterapia se encontraron los siguientes cambios:

- ✓ Disminución de la proporción número de glándulas tumorales/estroma.
- ✓ Atrofia y metaplasia escamosa de glándulas no neoplásicas con o sin atipia.
- ✓ Fibrosis del estroma.
- ✓ Proliferación mio-intima con disminución de la luz arterial.
- ✓ Células espumosas en las paredes del vaso.
- ✓ Fibrosis y atrofia de las vesículas seminales.

Estos cambios pueden considerarse característicos de los efectos de la radioterapia, al no considerarse el patrón arquitectónico, la diferenciación del tumor, cambios citológicos en el tumor, infiltrado inflamatorio o glándulas normales/estroma.

Otro hallazgo que también se ha observado es la atipia de las glándulas prostáticas no tumorales radiadas, que puede persistir largo tiempo, incluso hasta 72 meses, representando un problema de interpretación para el patólogo en las biopsias post-radioterapia. Se ha encontrado más atipia en pacientes sometidos a braquiterapia sola o en combinación, que en los pacientes que recibieron únicamente radioterapia

externa. La fibrosis también es más evidente en la braquiterapia que en la radioterapia externa. Sin embargo, los cambios vasculares no presentaron diferencia con el tipo de radioterapia aplicada⁹¹. Estos cambios también se han observado con técnicas avanzadas, como ocurre en pacientes sometidos a 3DCRT⁹², en los que se observan importantes cambios en las glándulas prostáticas, pudiendo ser confundidas con cáncer de próstata. En cambio, sobre el cáncer de próstata las alteraciones morfológicas son dispares, en ocasiones se ven cambios importantes y en otros no muestran efectos aparentes.

1.3.8.5 RADIOTOXICIDAD NEURAL

Un nervio está compuesto por un conjunto de fibras nerviosas, mielínicas o amielínicas organizado en fascículos. Unos 100 fascículos pueden constituir un nervio.

Varios tejidos de soporte (el endoneuro, epineuro y perineuro) son especialmente importantes por su papel de envoltura protectora y el hecho de que por ellos discurre la red vascular que nutre el nervio. El endoneuro es el soporte de tejido conectivo en el que las fibras nerviosas están dispuestas. El perineuro permite la organización de las fibras nerviosas en fascículos, mientras que la envoltura que constituye el epineuro, periférico alrededor de los fascículos, asegura el deslizamiento del nervio con las estructuras circundantes (Fig. 23).

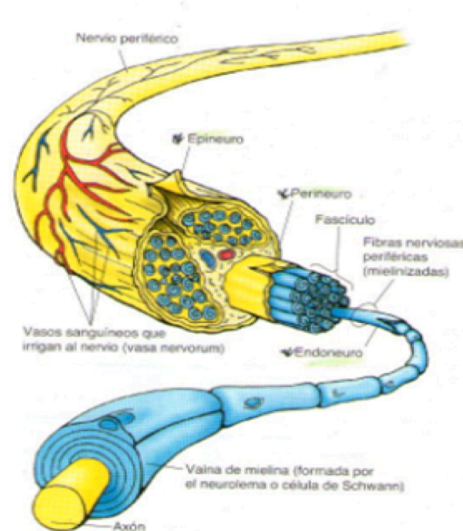


Figura 23. Anatomía del nervio periférico

En los años 60 se creía que los nervios tenían una notable radioresistencia, pero enseguida, estudios posteriores revelaron en animales que se podía producir una degeneración tardía de los mismos.

Los nervios periféricos y plexos (braquial y lumbosacro) se asimilan a los órganos en riesgo en serie, en los que la radiación superior a un umbral de dosis puede

Radioterapia. Efectos adversos de la radioterapia pélvica

causar disfunción de todo el órgano. Los mecanismos fisiopatológicos de la alteración de las estructuras nerviosas periféricas, después de la irradiación, siguen sin comprenderse bien. Esquemáticamente, los tres principales mecanismos en la génesis de la neuropatía inducida por la radiación son:

- ✓ Desmielinización de las fibras nerviosas: el electromiograma realizado en caso de neuropatía radioinducida muestra, típicamente velocidades lentas de conducción, consecuencia de la desmielinización de las fibras nerviosas.
- ✓ Fibrosis del tejido adyacente
- ✓ Alteración de la microvasculatura.

1.4.- EL ESTUDIO URODINÁMICO

Según Salinas J⁹³, el estudio urodinámico adquiere un rango científico, al participar de las características que definen al método experimental, al establecer una hipótesis, la cual después de someterse a su comprobación mediante la observación, medida y experimento, va a ser confirmada o rechazada.

El estudio urodinámico es una técnica urológica cuyo fin es conocer la patofisiología de los procesos que alteran el normal funcionamiento del tracto urinario inferior.

Una de las mejores definiciones es la de Susset JG⁹⁴ contenida en su trabajo *“Urodynamic Society Presidential Address: Urodynamics-A step toward experimental urology”*:

"Ciencia médica que se ocupa de la fisiología y fisiopatología del transporte de la orina desde los riñones a la vejiga, así como su almacenamiento y evacuación".

El objetivo de la urodinámica clínica es reproducir los síntomas, mientras se realizan mediciones precisas, con el fin de identificar las causas subyacentes de los síntomas, y para cuantificar los procesos fisiopatológicos. Esto nos llevaría a establecer la presencia objetiva de una disfunción y ayudarnos a conocer sus implicaciones clínicas.

En sus orígenes, la urodinámica surgió de la necesidad de estudiar el tracto urinario inferior desde un punto de vista funcional, en contraposición con un punto de vista anatómico, que era el más extendido en la medicina del siglo XIX.

La consecución de señales urodinámicas ha avanzado considerablemente desde los inicios de los estudios urodinámicos.

La urodinámica se basa en la dinámica de fluidos aplicada al estudio de la fisiopatología del tracto urinario inferior. Es una ciencia experimental, que se basa en la recogida de datos objetivos obtenidos por una instrumentación, a partir de los cuales se elabora una hipótesis diagnóstica, que se comprueba de forma clínico-experimental.

Es conveniente, y así se ha realizado en los estudios urodinámicos en los que se basa la presente tesis, seguir las recomendaciones recogidas en la Buenas Prácticas Urodinámicas de la Sociedad Internacional de Incontinencia ICS⁹⁵.

Para una buena práctica urodinámica, la ICS establece tres requisitos básicos:

- Una clara indicación y selección apropiada de las mediciones pertinentes y procedimientos de estudio
- La medición precisa con control de calidad de los datos y una documentación completa
- El análisis preciso y la información razonada de los resultados

De todos los urólogos es bien conocido el procedimiento, técnicas y materiales empleados en la realización del estudio urodinámico, por lo que, en bien de la brevedad, no serán descritos en esta introducción.

No obstante, la descripción detallada de los procedimientos urodinámicos efectuados, se encuentra descrita en el apartado de *Pacientes y Métodos*.

1.4.1 EL ESTUDIO URODINÁMICO EN LA RADIOTERAPIA PÉLVICA.

La exploración urodinámica debería ser realizada en pacientes que sufren graves efectos tardíos de la radiación como incontinencia, dificultad de vaciamiento no debida a obstrucción del TUI, síntomas irritativos importantes no asociados a infección ni al propio tumor. Por tanto, son escasos los estudios urodinámicos completos en humanos radiados, y menos aún con estudios pretratamiento.

Levallois M⁹⁶, en las segundas jornadas de la Clínica Urológica de Marsella celebradas en 1965 (publicadas en 1967), expone la importancia de la cistomanometría en los pacientes tratados bien quirúrgicamente o mediante terapias físicas de tumores pelvianos, describiendo ya, alteraciones de la acomodación e hiperactividad del detrusor.

En 1980 Christ F y Gunsellmann W⁹⁷ estudian los cambios urodinámicos en pacientes intervenidas por cáncer de cuello uterino en 224 pacientes, mediante medición

simultánea de presiones vesicales y uretrales, perfil uretral, capacidad y presión vesical a distintos volúmenes, residuo postmiccional y urografía. 42 de las pacientes fueron también sometidas a radioterapia por recurrencia del tumor tras la cirugía. Los autores describen que las alteraciones funcionales encontradas aumentan en las pacientes sometidas a radioterapia.

En 1983, Manzl J J et al⁹⁸ publican su trabajo *Zur Kinetik des unteren Harntraktes nach Radikal-operation und Strahlentherapie des Kollumkarzinoms* (La cinética de las vías urinarias inferiores después de la cirugía radical y la radioterapia en pacientes con cáncer de cérvix). Estudian estos autores la cinética del tracto urinario inferior después de la cirugía radical y radioterapia en pacientes con carcinoma de cuello uterino en estadios Ia-III tras un seguimiento de 3 a 5 años. 19 pacientes fueron sometidas a la histerectomía de Wertheim (histerectomía más linfadenectomía de los ganglios pélvicos), 22 a la de Laztko (modificación de la técnica de Wertheim con una resección de tejido del parametrio y ganglionar más amplia) y terapia de alto voltaje y 21 a radioterapia. Utilizan un aparato de urodinamia de 4 canales, con catéteres con microtransductor, realizando una cistometría con medición simultánea de la presión rectal y la uretrocistotonometría. El estudio morfológico lo efectúan bien con cistoscopia, urografías o con cistografías miccionales. Con respecto a la incontinencia la presentan como síntoma el 42 % de las pacientes sometidas a una intervención de Wertheim y en el 43 % en las pacientes radiadas. De estas pacientes incontinentes, el 87 % y el 89 % respectivamente presentan incontinencia de esfuerzo urodinámica. En cambio en las pacientes sometidas a la técnica de Laztko y terapia de alto voltaje la correlación entre síntomas y hallazgos urodinámicos es sólo del 45 %. En estas pacientes atribuyen la incontinencia a una alteración neurológica, con el resultado de incontinencia por rebosamiento con una vejiga atónica y ausencia de sensibilidad vesical. También encuentran que en pacientes intervenidas con cirugía radical y además radiadas tienen más síntomas urinarios que las que no han sido radiadas (73 % vs 37 %), lo que también se observa de forma objetiva en trastornos funcionales del tracto urinario inferior (54 % vs 16 %). Finalizan señalando el papel de la urodinámica en el estudio postoperatorio para efectuar un cribado de las pacientes urológicamente sintomáticas.

Comentan también que una sobredistensión con descompensación del detrusor puede producir residuo y retención urinaria, reflujo y hacer peligrar la función renal.

Kristensen GB et al⁹⁹, también en 1984, estudiando a 27 mujeres después de 17 a 32 meses desde la finalización del tratamiento para cáncer de cérvix Ib y IIa, 10 sólo intervenidas y 17 también sometidas a tratamiento con cesio (braquiterapia) como neoadyuvancia, el 41 % de las pacientes presentaron un test de denervación, mediante pruebas de hipersensibilidad, positivo. No encontraron diferencias en la sintomatología ni en los hallazgos del cistometrograma ni en las pruebas de denervación, entre las pacientes que habían sido sometidas a radioterapia y las que no. Tampoco encontraron correlación entre las pruebas y los síntomas. La función renal estaba preservada en todas las pacientes.

En 1987, Farquharson et al¹⁰⁰ estudiando a 33 mujeres con carcinoma cervical sometidas a radioterapia: 2 con radioterapia externa únicamente, 11 intracavitaria con o sin irradiación de los parametrios y 20 radioterapia externa completada con intracavitaria. La dosis media intracavitaria fue de 2629 rads y la radiación pélvica externa 2260 rads de media. Los parámetros urodinámicos pre tratamiento (Qmax, volumen residual, primer deseo miccional, capacidad cistomanométrica, acomodación vesical, longitud funcional de la uretra y la presión de cierre uretral) se encontraban dentro de los parámetros normales para la edad de la paciente. 3 referían incontinencia urinaria de esfuerzo ocasional y otras tres hiperactividad del detrusor demostrado en el estudio urodinámico. Ninguna tenía demostración cistoscópica de invasión vesical. 13 pacientes desarrollaron síntomas vesicales en un corto espacio de tiempo post-radioterapia. 5 polaquiuria y disuria transitorias y 8 persisten 5 ó 6 meses después de completar los ciclos de radioterapia, de ellas 2 pacientes ya tenían alteraciones urodinámicas previas y en 6 aparecieron *de novo* entre 2 y 6 meses después de la radioterapia. Durante e inmediatamente después de la radioterapia se encontró una disminución estadísticamente significativa del Q max, del volumen al que se produce el primer deseo miccional, la capacidad cistomanométrica y la acomodación.

Parkin et al¹⁰¹, en 1988 publica su trabajo *Urodynamic findings following radiotherapy for cervical carcinoma*. Estudia 40 pacientes a los que realiza un estudio urodinámico entre 5 y 11 años después de la radioterapia y lo compara con 27 pacientes con cáncer de cérvix estudiadas antes del tratamiento. La presión de llenado del detrusor aumenta tras la radioterapia. Observaron contracciones involuntarias del detrusor (entonces denominadas contracciones por inestabilidad del detrusor) en 12 pacientes que eran sintomáticas. También se produce una reducción de la presión uretral de cierre y la longitud funcional de la uretra. La inestabilidad del detrusor fue un hallazgo común. Comentan los autores que la disminución de la capacidad vesical no es suficiente para explicar la polaquiuria, la urgencia y la urgencia-incontinencia.

Zoubek et al⁸², describe en su estudio de 1989, encuentran en pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino con radioterapia, 5 casos de uretra incompetente y 9 vejigas fibróticas con arreflexia y baja acomodación, incluso más allá de 30 años después de la radiación.

Ya en 1994 Yeung CK et al¹⁰², en 11 pacientes pediátricos, sometidos a tratamiento por rhabdomyosarcoma pélvico, efectuaron estudios de función vesical, así como del tracto urinario superior, con una media de seguimiento de 6,6 años. 7 de esos niños habían sido radiados. Todos ellos presentaron una importante disminución de la capacidad vesical, con patrón miccional anómalo, no encontrando disminución de la acomodación y consiguiendo un vaciamiento completo de la vejiga en 5 casos. 4 de estos niños presentaban dilatación del tracto urinario superior, requiriendo dos de ellos cirugía por hidronefrosis severa bilateral. Los 4 niños que no recibieron radioterapia tuvieron una capacidad vesical normal.

Habría que esperar hasta el 2002 para leer el primer trabajo prospectivo sobre los cambios urodinámicos en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de próstata realizado por Do et al¹⁰³. En su serie de 70 pacientes con cáncer de próstata localizado, de los cuales completan los estudios urodinámicos 60, realiza un estudio previo a la radioterapia y otro, 3 meses después. Los cambios más significativos que encuentra es una disminución de la capacidad vesical y del volumen a la primera sensación vesical,

así como una disminución del volumen residual postmiccional. En cambio no encuentra cambios significativos ni en el volumen miccional, ni en el flujo máximo ni siquiera en la acomodación vesical.

En un trabajo con población española publicado por del Río C et al¹⁰⁴ en 2003, estudian a 45 pacientes sometidos a cirugía por cáncer de recto (10 resecciones anteriores, 18 resecciones anteriores bajas y 17 amputaciones abdominoperineales). De estos pacientes un 47.9 % recibió radioterapia preoperatoria. Tiene un seguimiento de 3 años con urodinámica en aquellos pacientes que presentan síntomas, alteraciones en la flujometría y alto grado de posibilidad de daño por la intervención realizada. A los tres meses de la cirugía presentan alteraciones un 31,3 % de los pacientes, siendo lo más frecuente la incontinencia de esfuerzo, el tenesmo vesical y la urgencia miccional. A los 12 meses sólo un 13,3 % de los pacientes continúan bien con sintomatología, alteraciones flujométricas o sintomatología urinaria. A los 12 meses esta cifra disminuye hasta un 6,6 %. Esto da una idea de la reversibilidad de las alteraciones vistas. En los estudios urodinámicos sólo encuentran alteraciones en los pacientes sintomáticos. En el trabajo no concretan el número de estudios urodinámicos efectuados. Refieren dos casos de obstrucción del tracto urinario inferior, tres incompetencias del cuello (dos de ellas irreversible) y un caso de inestabilidad del detrusor que no remitió. Estos autores no encuentran diferencias significativas en los hallazgos encontrados en el grupo de pacientes radiados y no radiados, lo que atribuyen a la corta muestra.

1.5.- JUSTIFICACIÓN

1.5.1 CONTEXTO DEL ESTUDIO

En España, como en el resto de los países desarrollados, el cáncer ha ido aumentando en incidencia en las últimas décadas. La supervivencia de los pacientes, por su parte, se ha ido incrementando gracias a un diagnóstico más precoz y a unos

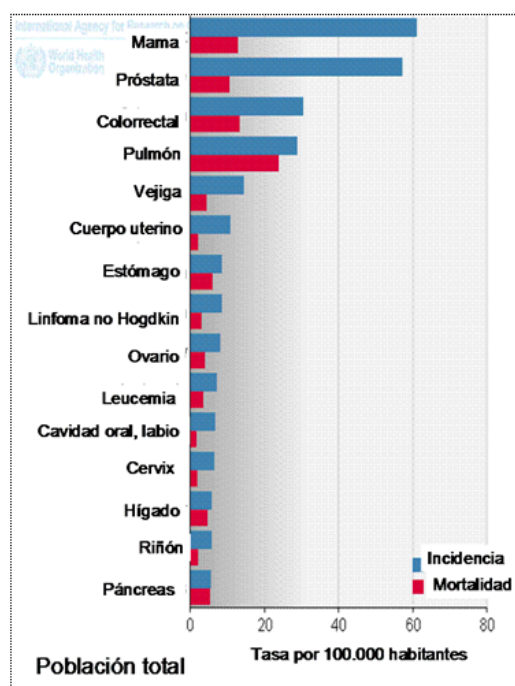


Figura 24. Incidencia y mortalidad por tipos de tumores en población

tratamientos más eficaces.

En nuestro país, podemos observar, según datos facilitados por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) del Globocan 2008, los siguientes datos de incidencia y mortalidad por sexo mostrados en la Fig. 24 y 25¹⁰⁵.

Estos dos factores, el aumento de casos y la supervivencia, ha hecho incrementar el interés por los efectos secundarios de los tratamientos, ya no sólo a corto plazo, sino a largo plazo. La calidad de vida de los pacientes es una preocupación creciente.

Los tratamientos han ido evolucionando desde los meramente quirúrgicos hasta en ocasiones, llegar a prescindir de la cirugía a favor de la radioterapia, quimioterapia y otros tratamientos. Según datos del centro de Lucha Contra el Cáncer Centre François

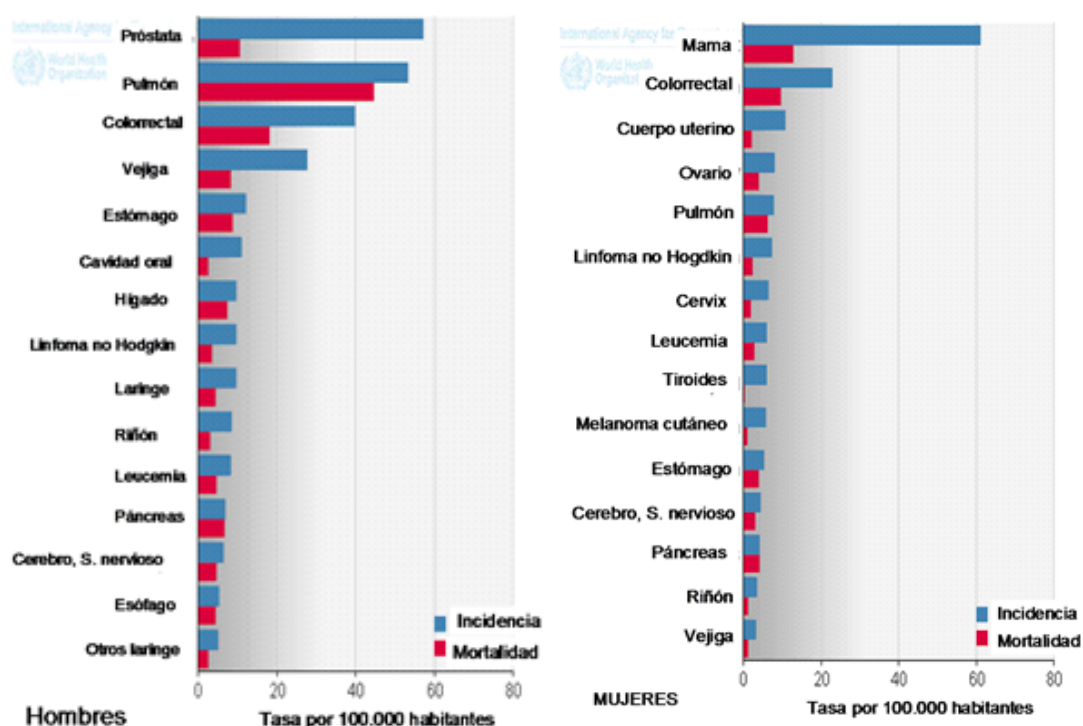


Figura 25. Incidencia y mortalidad por tipos de tumores en mujeres y hombres (GLOBOCAN 2008)

Baclesse, uno de cada dos pacientes con cáncer que conseguían la curación de su enfermedad, habían sido tratados única o parcialmente, ya a principios del 2000, con radioterapia¹⁰⁶.

El interés del doctorando en los aspectos urodinámicos desde el inicio de su andadura profesional, ha hecho que sea el factor determinante en la elección del tema a investigar. Las consecuencias de los tratamientos efectuados para la curación o

paliación del cáncer en la dinámica del tracto urinario inferior es un tema de interés para el autor.

Las disfunciones del tracto urinario inferior, puede poner en peligro en algunas ocasiones la vida del paciente. Con algo más de frecuencia puede tener consecuencias en la función renal y, lo que es más frecuente, puede deteriorar la calidad de vida del paciente debido a incontinencia, síntomas del tracto urinario inferior tanto del tipo de llenado como de vaciado vesical.

El conocimiento de los mecanismos patofisiológicos implicados en estos pacientes, puede ayudar, tanto al conocimiento de la evolución de las lesiones como quizás en cómo prevenirlas y tratarlas de la mejor manera.

Debido a todo lo anterior, se consideró que el tema defendido en esta tesis, cumplía tanto con el interés científico del autor, como con la novedad del tema planteado.

1.5.2 ANTECEDENTES

Las alteraciones urodinámicas consecuencia del tratamiento del cáncer en diversos órganos pélvicos han sido estudiadas en múltiples ocasiones. Existen cientos de artículos, tesis, comunicaciones a congresos, presentando series más o menos numerosas, de hallazgos urodinámicos en pacientes sometidos a grandes cirugías pélvicas (amputaciones abdominoperineales, prostatectomías radicales, histerectomías radicales, etc.). Además, sus mecanismos patofisiológicos están bien establecidos y son bastante evidentes.

Sin embargo, las consecuencias funcionales en el tracto urinario inferior, de la radioterapia en el tratamiento, bien único o combinado con la cirugía, no ha sido motivo de estudio con tanta profusión. Y eso que, en los últimos años, estamos asistiendo a un progresivo desplazamiento de la cirugía a favor de la radioterapia en una serie de tumores. Valga de ejemplo el tercer tumor más frecuente, como causa de mortalidad en España en el varón, que es el cáncer de próstata. De hecho, se estima que la proporción de pacientes con cáncer en los que la radioterapia de haz externo se indica al menos en

Justificación

una ocasión en todo el proceso del tratamiento oncológico, de acuerdo con la mejor evidencia disponible, se calcula en un 52% con un intervalo de confianza, aplicando el Análisis de Montecarlo, del 95% fueron del 51,7% al 53,1%¹⁰⁷. Es decir, algo más de la mitad de los pacientes con cáncer serán tratados con radioterapia.

En España no se ha encontrado ningún trabajo publicado, en revistas indexadas al menos, que trate de manera exclusiva la afectación del tracto urinario inferior después de la radioterapia incluyendo datos urodinámicos, cistográficos y electromiográficos en los mismos pacientes.

En otros países existen trabajos, generalmente de series muy cortas, si bien es verdad que en algunos de ellos se trata de estudios prospectivos con estudios pre y post-tratamiento, en escaso número y sin atender, según la opinión del autor, a todos los parámetros urodinámicos de manera suficiente. En este sentido, este trabajo presenta la novedad de presentar una serie numerosa, habiéndose realizado un estudio urodinámico completo, atendiendo a la fase de llenado y a la de vaciado y a todos los parámetros que pueden contribuir al conocimiento patofisiológico.

La afectación neural debida a radioterapia se ha estudiado, como es lógico, en pacientes con tumores del Sistema Nervioso Central tratados con radioterapia, así como se han publicado algunos trabajos sobre plexopatía braquial o lumbar en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de mama y tumores retroperitoneales.

En los trabajos consultados, no hemos encontrado referencia alguna a dos aspectos que se muestran como novedosos en esta tesis: El estudio cistográfico (con especial atención a la capacidad vesical, residuo y apertura del cuello vesical) y en una parte de los pacientes, el estudio electromiográfico selectivo del esfínter urinario externo con investigación de los potenciales sacros (S2-S4).

OBJETIVOS

II.- OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis tanto, generales como específicos, son:

2.1 OBJETIVOS GENERALES:

Estudio de los parámetros urodinámicos y de electromiografía selectiva de esfínter en pacientes sometidos a radioterapia pélvica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Estudio de los parámetros urodinámicos de la fase de llenado y vaciado tanto en hombres como en mujeres sometidos a radioterapia pélvica.
- Estudio de los potenciales electromiográficos del esfínter externo tanto en hombres como en mujeres sometidos a radioterapia pélvica.
- Estudio de las distintas variables urodinámicas en varones sometidos a radioterapia respecto a un grupo control de varones no radiados.
- Estudio global de las fases de almacenamiento y vaciado en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de próstata frente a un grupo control de varones no radiados.

PACIENTES
Y
MÉTODOS

III.- PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES

Se trata de un estudio clínico transversal. Se efectuaron 145 estudios urodinámicos completos. Los pacientes habían sido sometidos a radioterapia pélvica, y remitidos a la Unidad de Urodinámica por síntomas del Tracto Urinario Inferior, desde las consultas externas de Urología. Son mayoría los pacientes varones con un 66,9 % ♂ vs 33.1 % ♀. La edad media es de $69,68 \pm 10,2$ años. Todos firmaron el consentimiento previo a la realización del estudio urodinámico. Los datos se han analizado de forma anónima. Así, los datos de carácter personal, han sido sometidos a un procedimiento de disociación, de tal manera que la identidad del sujeto queda definitivamente desligada de los datos de carácter personal.

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hombres y mujeres, sometidos a radioterapia pélvica previa a la realización del estudio por cualquier motivo, de cualquier edad, hayan sido sometidos o no a cirugía pelviana.

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Grave deterioro del estado general.
- ✓ Derivaciones urinarias.
- ✓ Deterioro cognitivo que impida la comprensión de las pruebas a las que va a ser sometido.
- ✓ Negativa del paciente a realizarse el estudio.
- ✓ Existencia de antecedentes de neuropatías.
- ✓ Intervenciones vesicales que puedan alterar manifiestamente la dinámica del detrusor.
- ✓ Intervenciones sobre el esfínter (esfínterotomías) o portadores de esfínteres artificiales.

Pacientes

- ✓ Slings
- ✓ Los mismos que para un estudio urodinámico.

El 59 % tenían el diagnóstico de cáncer de próstata, 25 % cáncer de útero, 11 % cáncer de recto, 1 % cáncer de colon, 1 % cáncer de vulva. El resto son diagnósticos residuales.

El 36 % de los pacientes no habían sido sometidos a ningún procedimiento quirúrgico. El 64 % tenía antecedentes de alguna cirugía pélvica, 8 % prostatectomía radical, 3 % resección anterior de recto, el 27 % a histerectomía, el 2 % a colectomía, el 14 % a procedimientos quirúrgicos por patología benigna de la próstata. El resto son cirugías que representan menos del 1 % de los pacientes y que se mostrarán con más detalle en resultados.

Todos los pacientes han recibido radioterapia externa, salvo 6 que fueron sometidos a braquiterapia (4 varones y 2 mujeres), lo que representa un 4,1 % de los casos.

El intervalo de tiempo entre la radioterapia y la realización del estudio urodinámico ha sido de 2 a 540 meses, con una mediana de 48 meses.

La dosis de radiación ha sido las estándar para cada tipo de tumor y las curvas de isodosis las calculadas para cada paciente. La radioterapia se ha realizado en distintos centros al no contar el hospital de Servicio de Oncología Radioterápica en el momento del tratamiento de estos pacientes. En general, el tratamiento radioterápico consistió en radioterapia conformada en 3D con una dosis total entre 24 y 78 Gy, fraccionada entre 12 y 39 sesiones a una dosis diaria de 2 Gy y entre 2 y 8 semanas de tratamiento.

El 10 % de los varones había recibido tratamiento hormonal en algún momento, siendo todos ellos varones y 19 pacientes (9 varones y 10 mujeres), lo que supone un 13,1 %, recibieron quimioterapia.

Como grupo control, para comparar con los varones radiados, se utilizó un grupo de 99 pacientes varones a los que se les efectuó un estudio urodinámico de las mismas características que el grupo estudio. Estos pacientes eran remitidos a la Unidad de

Urodinámica desde las consultas externas de Urología por padecer síntomas del Tracto Urinario Inferior sin patología neurológica conocida.

3.2. MÉTODOS CLÍNICOS

3.2.1 HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA.

Se recogió la historia clínica de todos los pacientes, con datos de filiación y de su sintomatología clínica, realizando una exploración física de rutina, incluyendo el tacto rectal en los varones para la determinación del volumen prostático. Las variables utilizadas en el presente estudio se muestran en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Variables demográficas y de filiación

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE FILIACIÓN
Número de historia clínica
Edad (Años)
Sexo (hombre/mujer)

Tabla 7. Variables Clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	
Tiempo transcurrido desde la radiación	Frecuencia miccional nocturna
Tiempo transcurrido desde la radiación hasta la aparición de los síntomas	Número de compresas para incontinencia
Dificultad para la micción	Dolor hipogastrio
Calibre del chorro miccional disminuido	Dolor miccional
Flujo entrecortado	Infecciones urinarias
Incontinencia con tos	Cirugías pélvicas
Urge-incontinencia	Tipo de cirugía
Incontinencia nocturna	Otro antecedentes de interés
Frecuencia miccional diurna	Tamaño prostático determinado por tacto rectal

El tamaño prostático determinado por tacto rectal suele ser el utilizado en la práctica clínica en:

- ✓ 0: Próstata plana.
- ✓ I: 20 – 30 gr
- ✓ II: 30 – 50 gr
- ✓ III: 50 – 80 gr
- ✓ IV: >80 gr

3.2.2 ESTUDIO URODINÁMICO.

Todos los estudios urodinámicos se realizaron en la Unidad de Urodinámica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, con el mismo personal, siendo interpretadas por un solo urodynamicista y siguiendo las exigencias éticas y de protección de datos habituales en esta Unidad.

En el estudio urodinámico se siguen las recomendaciones de la ICS en cuanto a terminología¹⁰⁸ y las *Good urodynamic practices*⁹⁵.

Se han utilizado las unidades del Sistema Métrico, sus equivalencias y submúltiplos autorizados mostradas en la Tabla 8

Tabla 8. Unidades del Sistema Métrico empleadas.

Magnitud	Nombre	Símbolo	Submúltiplo	Equivalencias
Longitud	metro	m	cm = 10 ⁻² m	1 Ch = 0,3 cm
Tiempo	segundo	s	ms = 10 ⁻³ s	1 ml = 10 ⁻³ s
Volumen	Metro cúbico	M ³	ml = 10 ⁻³ l	1 ml = 10 ⁻⁶ m ³
Presión	Bar	bar		1 cm H ₂ O = 0.9806 x 10 ⁻³ bar
Potencia	Watt	W		m ² kg s ⁻³

Cm: centímetro. Ms: milisegundo. ml: mililitro. Ch: Charrier

Métodos clínicos

En el caso de la presión, no se ha utilizado la Unidad Internacional bar, sino el cm H₂O (centímetro de agua), que equivale a 0.9806×10^{-3} bar o a 0,7 mmHg (milímetros de mercurio), debido a su amplio uso en urodinámica en todo el mundo y la literatura especializada.

En la flujometría, se ha mantenido el nombre en español de flujo, si bien, y siguiendo la definición de la ICS “caudal: volumen de fluido expulsado por la uretra en la unidad de tiempo y expresado en ml/s”, deberíamos traducir *flow rate* por caudal, ya que, en dinámica de fluidos, caudal es la cantidad de fluido que pasa por unidad de tiempo en determinado sistema, y flujo la cantidad de fluido que circula por un área por unidad de tiempo.

Las unidades de los diámetros de las sondas empleadas se expresan en las ya tradicionales Charrier (Ch) o French (Fr) en urología, siendo su equivalencia

$$1 \text{ Ch} = 0,3 \text{ cm}$$

El equipo utilizado es un MMS UD 2000 de 5 canales, con un flujómetro gravimétrico (Fig.26).



Figura 26. Equipo MMS UD 2000 de 5 canales, con un flujómetro gravimétrico.

Todos los pacientes fueron sometidos a flujometría libre, cistomanometría y test presión detrusor flujo.

3.2.2.1 FLUJOMETRÍA

La flujometría libre se realizó antes de cualquier instrumentación, mediante micción espontánea, en bipedestación para los varones, y sedestación en el caso de las mujeres. Se utilizó el flujómetro gravimétrico del equipo MMS UD 2000. Se determinaron el flujo máximo (Qmax) medido en ml/s y el volumen residual (ml) mediante cateterismo previo a la cistomanometría. Se considera más valorable la flujometría con valores miccionales comprendidos entre 150 ml y 400 ml, aunque se han incluido todos los casos. Los criterios de normalidad son los establecidos en la Unidad de Urodinámica del Hospital San Carlos.

Las variables utilizadas en este estudio obtenidas de la flujometría libre se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Variables empleadas en la Flujometría

VARIABLES FLUJOMETRÍA	
Variable	Unidades
Volumen miccionado	ml
Flujo máximo (Q max)	ml/s
Residuo postmiccional	ml

Se establece el flujo máximo (Qmax) normal a partir de los 15 ml/s como es aceptado por diversos autores¹⁰⁹.

El residuo postmiccional se considera patológico por encima del 20 % del volumen miccionado¹¹⁰ o bien >50 ml que es el valor que hemos utilizado en el estudio¹¹¹.

Se ha definido la variable “*Flujometría*” incluyendo el Flujo máximo y el residuo postmiccional. Para considerar una flujometría normal, se ha considerado que cumpla los requisitos de normalidad, tanto en el flujo máximo (Qmax), como en el residuo (Tabla 10).

Tabla 10. Criterios de normalidad para la variable definida “Flujometría”

CRITERIOS DE NORMALIDAD VARIABLE FLUJOMETRÍA	
Residuo postmiccional	Flujo máximo Q Max.
< 50 ml	>15 ml/s

3.2.2.2 CISTOMANOMETRÍA

La cistomanometría se realizó inmediatamente después de la flujometría libre, cateterizando la vejiga por vía retrógrada, con una sonda Rusch® de doble vía (Teleflex®), del 7 Fr/Ch, para la obtención de las medidas de presión vesical y para el llenado vesical. La presión rectal se obtiene mediante una sonda con balón con unos 10 ml de suero fisiológico, colocada en el canal rectal. Se conectan, mediante dos líneas de presión, a los traductores de presión externos del tipo columna de agua. En este momento se debe realizar los ceros, para que la referencia de presión sea la presión atmosférica de la Unidad de Urodinámica. Se procede entonces a la comprobación de la correcta posición de ambas sondas, pidiendo al paciente que tosa, debiendo obtener la misma presión en el canal de presión vesical y abdominal. Posteriormente, se procede a la calibración de ambos transductores. La presión del detrusor se obtiene electrónicamente mediante la sustracción de la presión abdominal y la vesical.

Durante la cistomanometría, en posición decúbito supino, se procedió al llenado vesical con suero salino isotónico a temperatura ambiente, con una velocidad de llenado de 50 ml/min¹¹². Se registró el volumen de llenado a la que se produjo la primera

sensación referida por el paciente, así como el deseo miccional normal. La máxima capacidad vesical se determinó mediante el volumen de llenado infundido hasta que el paciente refiere no poder retrasar durante más tiempo la micción. En aquellos pacientes que no referían deseos miccionales importantes, el llenado se detuvo a los 600 ml de líquido infundido.

Se registró la primera sensación, el deseo miccional y la urgencia miccional según las sensaciones referidas por el paciente. No se han recogido como criterio de normalidad las sensaciones por su dificultad clínica de recogida y para trabajar con criterios meramente objetivos.

La máxima capacidad vesical cistomanométrica se determinó mediante el volumen infundido hasta la finalización de la infusión por deseo imperioso de orinar, cuando el paciente no puede retrasar más la micción, según la definición de la ICS. Se consideró normal entre 350 y 500 ml¹¹³.

La acomodación vesical se valoró mediante el parámetro *presión del detrusor al llenado máximo*, es decir, la presión vesical que corresponde a la capacidad máxima vesical. Se considera normal si es menor de 30 cmH₂O. Este dato se correlaciona con la acomodación vesical, medida como incremento de presión por unidad de volumen ml/cmH₂O¹¹¹.

La hiperactividad del detrusor se determinó durante el llenado vesical por la presencia de contracciones involuntarias del detrusor con o sin sensación de urgencia miccional, independientemente de la presión hallada. Se considera normal la ausencia de dichas contracciones. Actualmente no se establece una presión del detrusor mínima para considerar anormal una contracción involuntaria (o como se designaba antiguamente, no inhibida).

Se objetivó la existencia de incontinencia de esfuerzo durante el llenado en posición de bipedestación, observando la emisión de orina bien con la maniobra de Valsalva o con la tos.

Las variables del estudio cistomanométrico recogidas en este estudio se muestran en la Tabla 11.

Métodos clínicos

Tabla 11. Variables estudiadas en la cistomanometría

VARIABLES CISTOMANOMETRÍA	
Variable	Unidades
Capacidad vesical	ml
Deseo miccional normal	ml
Presión detrusor al llenado	cmH ₂ O
Urgencia miccional	
Contracciones involuntarias del detrusor	

Se definió una nueva variable llamada “*cistomanometría normal*” con los criterios de normalidad que se muestran en la Tabla 12. Para considerarla normal los tres parámetros (capacidad vesical, presión del detrusor al llenado y contracciones involuntarias del detrusor) deben estar dentro de la normalidad.

Tabla 12. Criterios de normalidad para la variable definida “Cistomanometría”

CRITERIOS DE NORMALIDAD VARIABLE CISTOMANOMETRÍA		
Capacidad Vesical	P Det. al llenado*	Contracciones involuntarias
350 – 500 ml	< 30 cm H ₂ O	No

Para la ICS, la normalidad de la fase de llenado se define con los parámetros anteriores, más la ausencia de incontinencia urinaria. Dado que todos los pacientes con incontinencia tenían alterado una u otra variable de las anteriores, se encuentra comprendido entre los considerados como cistomanometría anormal.

3.2.2.3 TEST PRESIÓN DETRUSOR/FLUJO

Cuando los pacientes alcanzaron su capacidad vesical, manifestando deseos de orinar, se les invitó a realizar la micción sobre un flujómetro, sin retirar la sonda vesical, para realizar el test presión detrusor/flujo y estudiar los parámetros de la fase de vaciado.

Las variables recogidas durante la fase de vaciado en el test presión detrusor/flujo han sido las mismas que en la flujometría libre (volumen miccional, residuo postmiccional, flujo máximo, etc.) y el resto que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Variables estudiadas en el test presión detrusor/flujo

VARIABLES TEST PRESIÓN DETRUSOR/FLUJO	
Variable	Unidades
Volumen miccional	ml
Residuo postmiccional	ml
Presión detrusor al flujo máximo	
ura	cmH ₂ O
W _{max}	W/m ²
abrams/griffiths	
W80/W20	

3.2.2.3.1 PARÁMETROS DE OBSTRUCCIÓN:

El **número de Abrams y Griffiths**, desarrollado en 1989 por Griffiths y colaboradores¹⁴ o índice de obstrucción de salida de la vejiga BOOI (*bladder outlet obstruction index*) se obtiene mediante la fórmula:

$$\text{BOOI} = \text{Pdet al Qmax} - 2 \text{ Qmax}$$

Se ha considerado para su interpretación según los valores de BOOI¹¹⁵:

BOOI > 40 = obstruido

BOOI 20-40 = Equívoco

BOOI < 20 = No obstruido

Es un parámetro utilizado habitualmente para determinar la existencia o no de obstrucción del tracto urinario de salida. No es aplicable en mujeres.

URA (“*urethral resistance averaged*”).

Es un parámetro de resistencia uretral que puede establecer la existencia de obstrucción del tracto urinario inferior. El valor de corte para la obstrucción en varones considerado es de 29²⁷.

Los puntos de corte de URA para determinar la posibilidad del 50 % de que las pacientes femeninas tengan una obstrucción, varía con la edad. Blaivas y Groutz¹¹⁶ diseñaron un nomograma para establecer la obstrucción del tracto urinario. En este estudio se ha considerado como punto de corte para la obstrucción un URA > 20 cm H₂O, utilizado en otros trabajos publicados¹¹⁷. Se obtiene con este punto de corte, la ventaja de eliminar los casos equívocos o leves de obstrucción.

3.2.2.3.2 PARÁMETROS DE CONTRACTILIDAD

Como parámetros de contractilidad se han utilizado el Wmax y el W80-20.

El **Wmax** representa el máximo factor de potencia (WF), independiente del volumen miccional y posiblemente de la obstrucción¹¹⁸, que se ha alcanzado. Mide fundamentalmente la contracción isométrica. Basados en el cálculo integral, Van Mastrig y Rollema calculan la potencia desarrollada por unidad de superficie vesical, obteniendo una gráfica de la variación de la potencia/superficie en relación al volumen intravesical. De los parámetros suministrados por esta gráfica observan que el más indicativo de la contractibilidad vesical es la potencia/superficie máxima (Wmax), considerando normales valores los superiores a 10 Q/m²¹¹⁹. Este parámetro no ha demostrado su utilidad en mujeres.

El **W80-20** es otro parámetro derivado del factor de potencia. En este caso mide la contractilidad isotónica y es válido para estimar la potencia mantenida durante la micción. Es la potencia contráctil con el 80 % de la capacidad vesical y cuando ésta sólo tiene el 20 % de su capacidad. Dado que la potencia suele elevarse al final de la micción, el punto de corte se situaría en 0, es decir, al menos la misma potencia al inicio que al final de la micción o bien ser $> 0^{120}$. Los valores negativos son anormales.

Se ha definido para el estudio global de la fase de vaciado en este estudio la variable “*Presión detrusor/flujo*” con los criterios de normalidad mostrados en la Tabla 14. Se considera normal aquel paciente que tiene todos los parámetros normales:

Tabla 14. Criterios de normalidad de la variable “*Presión detrusor/flujo*”

CRITERIOS DE NORMALIDAD VARIABLE PRESIÓN DETRUSOR/FLUJO				
	URA	Nº Abrams y Griffiths	Wmax	W80-20
	BOOI			
Varón	< 29 CmH2O	<20 no obstrucción >40 obstrucción 20-40 Indeterminado	>10 W/m2	≥0
Mujer	< 20 CmH2O	No válido en mujeres	No válido en mujeres	≥0

3.2.3 CISTOGRAFÍAS

Se han realizado cistografías mediante un equipo General Electric®, a 127 de los 145 pacientes del grupo de pacientes radiados (grupo estudio), según la técnica habitual, con placas pre, per y postmiccionales, para el estudio del comportamiento del cuello vesical en reposo y durante la micción, así como para poder valorar la existencia de reflujo vésico-ureteral, la morfología vesical y la existencia de estenosis uretrales y posibles fistulas (Tabla 15).

Tabla 15. Variables de la cistografía

Cuello vesical	
Cistocele basal/Valsalva	Incontinencia urinaria a la tos
Reflujo vésicouretral	Estenosis uretral
Morfología vesical	Localización estenosis uretral
Divertículo vesical	Residuo postmiccional

Los criterios seguidos para el diagnóstico de descentralización simpática han sido: cuello vesical abierto durante la fase de llenado en ausencia de cirugía prostática o sobre el cuello vesical, o de contracción del detrusor han seguido los descritos por Adot et al¹²¹.

3.2.3.1 FASE DE LLENADO

Se ha valorado la morfología vesical clasificándola como lisa, irregular con divertículos. Tiene especial importancia la observación del cuello vesical durante el llenado, si está abierto (competente) o cerrado (incompetente), así como la existencia o no de reflujo vésico-ureteral.

3.2.3.2 FASE MICCIONAL

Se valora la apertura del cuello vesical, así como la existencia de reflujo durante la micción. La uretra también se ha estudiado durante esta fase, observando si existen estenosis, bien a nivel proximal o distal, anterior o posterior.

3.2.4 ELECTROMIOGRAFÍA

3.2.4.1 ELECTROMIOGRAFÍA DE SUPERFICIE

Se ha realizado a 87 pacientes del grupo estudio, basal y asociada a flujometría.

El registro de las variaciones del potencial eléctrico se ha realizado mediante la colocación de 3 electrodos de superficie cutáneos autoadhesivos de cardiología, marca Ambu[®], dos situados en el periné y el electrodo indiferente (tierra) situado en la zona de la cadera o muslo. De esta forma se estudia la actividad conjunta del esfínter externo. Se han explorado los reflejos bulbocavernoso, de la tos, Valsalva, el control voluntario y el comportamiento durante la micción (silencio o incremento) (Tabla 16).

Tabla 16. Variable EMG de superficie

VARIABLES EMG
VALORACIÓN REFLEJOS
Reflejo a la tos
Reflejo Valsalva
Reflejo bulbocavernoso
Control voluntario del esfínter

3.2.4.2 ELECTROMIOGRAFÍA SELECTIVA DE AGUJA

Se ha realizado EMG de aguja a 69 de los pacientes del grupo estudio y a los 99 pacientes del grupo control. Se ha utilizado un equipo MMS[®] modelo MMS UD 2000[®] (Fig. 27) con una aguja para EMG concéntrica electrodos de aguja bipolares concéntricos marca Technomed Europe[®] 26 Gauge. El electrodo de tierra, se colocó en zonas con escasa actividad eléctrica como el muslo. La técnica que se ha seguido es la descrita por Adot JM et al¹²². Los pacientes se colocaron en posición de litotomía. En los varones, se introduce la aguja en los varones oblicuamente, a 2 cm de la línea media que une el ano con el escroto. Simultáneamente se localiza el ápex prostático mediante

tacto rectal. La aguja se va introduciendo hasta que aparece imagen en pantalla o se escuchan estallidos agudos o crepitación en el audio. Si se obtiene un ruido apagado o distante hay que movilizar la aguja porque estaremos cerca del músculo, pero no insertada en su interior. En las mujeres el esfínter está situado en la zona anterior de la uretra distal. Las variables analizadas se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Variables de la EMG de aguja

VARIABLES EMG DE AGUJA
Incremento amplitud/duración
Morfología normal
Potenciales polifásicos
Potenciales de fibrilación
Ondas positivas
Incremento amplitud/duración

Se ha definido para este estudio la variable “EMG” con los criterios de normalidad recogidos en la Tabla 18.

Tabla 18. Criterios de normalidad de la variable “Electromiografía”

CRITERIOS DE NORMALIDAD VARIABLE “ELECTROMIOGRAFÍA”				
Incremento amplitud/duración	Morfología ondas normales	Potenciales polifásicos	Potenciales fibrilación	Ondas positivas
No	Sí	No (< 10 %)	No	No

La actividad basal EMG del esfínter se valoró como normal, disminuida o ausente.

Métodos clínicos

La morfología de los potenciales, se clasificó como normal, polifásica, de amplitud aumentada, de duración prolongada, de fibrilación, ondas positivas, descargas miotónicas pseudomiotónicas, y de fasciculación.



Figura 27. Equipo de EMG MMS® modelo MMS UD 2000®

Según la morfología de los potenciales, se estableció una clasificación de los registros EMG de los pacientes con los siguientes criterios:

- ✓ EMG normales: Aquellos con patrón predominantemente normal, admitiéndose hasta un máximo del 10% de potenciales polifásicos.
- ✓ Patrón de reinervación: Más del 10% de potenciales polifásicos, con predominio de potenciales de duración o amplitud aumentadas, o la combinación de cualquiera de estas circunstancias.
- ✓ Patrón de denervación: Potenciales de fibrilación, ondas positivas, o la combinación de ambos.
- ✓ No se registraron descargas miotónicas ni pseudomiotónicas.

3.2.4.2.1 REFLEJOS URETRALES Y CONTROL VOLUNTARIO DEL ESFÍNTER

Tanto los reflejos uretrales (respuesta al llenado, tos, Valsalva, bulbocavernoso), como el control voluntario del esfínter, se valoraron como presentes, cuando se apreciaba un “patrón interferencial completo”, o de máxima actividad. Si la actividad estaba disminuida, se interpretó como débil y si no existía respuesta EMG ante dichos estímulos, se consideró como ausente.

3.2.4.2.2 ACTIVIDAD EMG DURANTE LA MICCIÓN

Cuando existió silencio EMG durante la micción, se valoró como sinergia vésicoesfinteriana. En el caso de persistir o aumentar la actividad EMG durante las contracciones involuntarias o la micción, se interpretó como disinergia vésicoesfinteriana (lesión neurológica) o disfunción miccional.

3.3 MÉTODO ESTADÍSTICO

Algunas de las variables se han transformado en categóricas para su manejo estadístico.

3.3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Las variables cualitativas, se presentan con su distribución de frecuencias y porcentaje. Las variables cuantitativas se resumirán con su media, desviación estándar (DE), e intervalo de confianza al 95%, si las variables siguieran una distribución normal. Las variables que muestran una distribución asimétrica se presentan con mediana y rango intercuartílico (P25-75).

La asociación entre variables cualitativas se ha realizado con el test de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso en que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5. Se ha realizado un análisis estratificado para controlar el efecto de los factores de confusión y evaluar la presencia de interacciones. Se calcularán tanto las OR crudas como las ajustadas, con sus intervalos de confianza del 95%.

Método Estadístico

Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene, si las variables siguieran una distribución normal en los grupos a comparar; para las variables asimétricas se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Para todas las pruebas se ha aceptado un valor de significación del 5%.

3.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA

La variable dependiente resultado se estudió como variable dicotómica (normal o anormal).

Se ha ajustado un modelo teórico explicativo de regresión logística para las variables: Cistomanometría, Electromiografía, Test Presión Detrusor/flujo miccional, controlando por aquellas variables que en análisis crudo mostraron una p de contraste inferior a 0,2 y/o clínicamente relevantes. Se presentan las odds ratio (OR) ajustadas junto a sus intervalos de confianza al 95%. Una OR de $1 - \infty$ se considera factor de riesgo, mientras que una OR de $0 - 1$ se considera factor de protección.

Para la prueba se aceptó un valor de significación del 5%.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico v. 15.0.

RESULTADOS

IV.- RESULTADOS

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1 GRUPO ESTUDIO

El grupo estudio lo constituyen 145 pacientes sometidos a radioterapia pélvica que, de forma consecutiva, acudieron a la Unidad de Urodinámica para la realización de un estudio urodinámico completo por presentar síntomas del tracto urinario inferior (STUIs), siendo remitidos desde las consultas externas. Cumplen los criterios de inclusión y no tienen ninguno de los criterios de exclusión anteriormente referidos.

El periodo de recogida de datos comprendió 60 meses, entre los años 2008 y 2013.

4.1.1.1 PARÁMETROS CLÍNICOS

En la distribución del grupo estudio por sexos, fueron más frecuentes los pacientes varones (97), que las mujeres (48), con una *ratio* de prácticamente 2 a 1 (66,9 % ♂ vs 33.1 % ♀), con una edad media de $69,68 \pm 10,2$ años (Tabla 19)

Edad	N	Media	Mínimo	Máximo	DE
Total	145	69.68	39	91	10.19
Hombres	97	71.74	44	84	7.61
Mujeres	48	65.52	39	91	13.18

Tabla 19. Distribución por sexos del grupo estudio

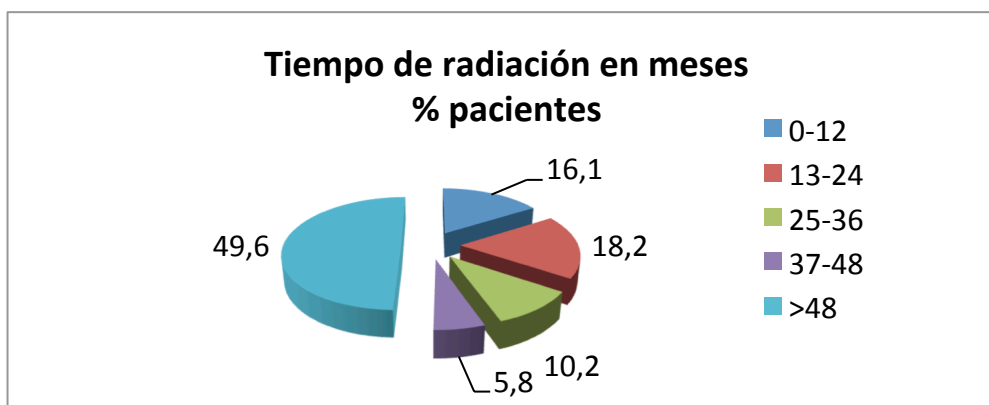


Figura 28. Distribución del porcentaje de pacientes según el tiempo desde el tratamiento con radioterapia

El tiempo transcurrido desde el tratamiento radioterápico hasta la realización del estudio fue muy variable, pudiendo observar en el gráfico de sectores (Fig. 28) la distribución de los mismos.

En la Tabla 20 quedan recogidos los tiempos, tanto desde la radioterapia hasta la realización del estudio urodinámico, como desde la radiación hasta la aparición de los síntomas.

Variable tiempos de radiación	Meses	Frecuencia	% válido
T. radiación	0 a 12 meses	22	16.1
	13 a 24 meses	25	18.2
	25 a 36 meses	14	10.2
	37 a 48 meses	8	5.8
	> 48	68	49.6
T. radiación/síntomas	<=6	31	44.9
	>6	38	55.1

Tabla 20. Número de pacientes en función del tiempo desde la radioterapia y desde la radiación y la aparición de los síntomas

Me gustaría resaltar que la mayoría de los pacientes (49,6 %) tienen un tiempo prolongado, más de 4 años, desde la radiación, encontrando solamente un 16,1 % que estuviera en el primer año desde que recibió la radioterapia. El tiempo de aparición de

los síntomas desde la radioterapia se distribuye casi por igual por encima y por debajo de los 6 meses de la radioterapia.

Los diagnósticos de los pacientes sometidos a radioterapia pélvica vienen reflejados en la Figura 29.

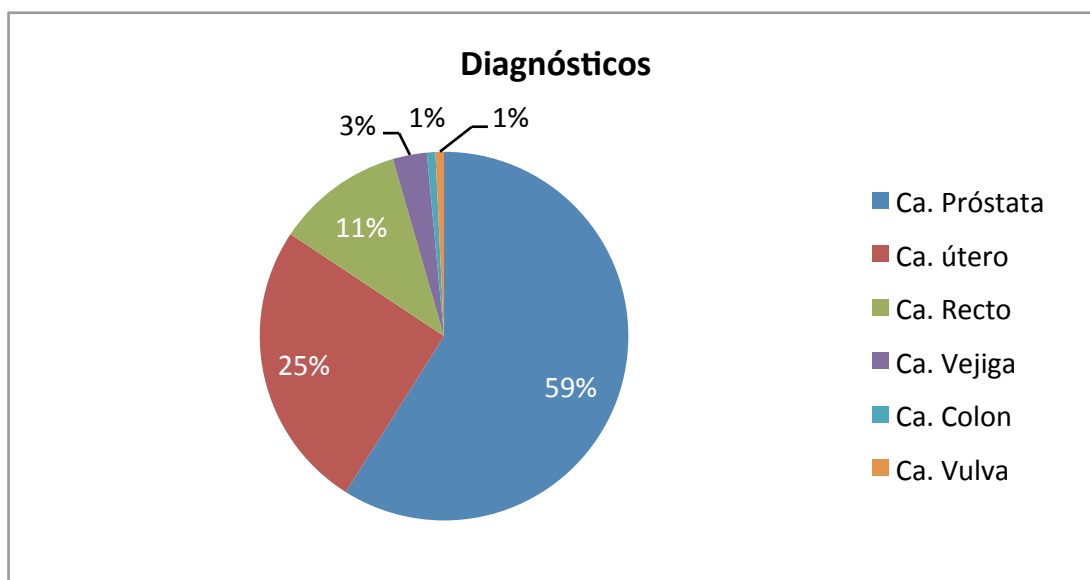


Figura 29. Distribución de porcentajes pacientes según el diagnóstico

Es de destacar que el 59 % de los pacientes presentaban como diagnóstico el cáncer de próstata, seguidos por un 25 % con cáncer de útero, como los más frecuentes en hombres y mujeres respectivamente. Los 4 cánceres de vejiga que se han incluido fueron sometidos a resección transuretral del tumor RTU sin otras incidencias y sin instilaciones endovesicales recientes.

En la Fig. 30 se encuentran recogidas las cirugías a las que se han sometido los pacientes del grupo estudio. Podemos observar que el 36 % de los mismos no tienen ninguna cirugía. De los que sí han sido sometidos a cirugías pélvicas, tan sólo el 8 % corresponden a prostatectomías radicales, mientras que el 27 % tienen entre sus antecedentes una histerectomía y el 14 % cirugía por Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP).

Estadística Descriptiva

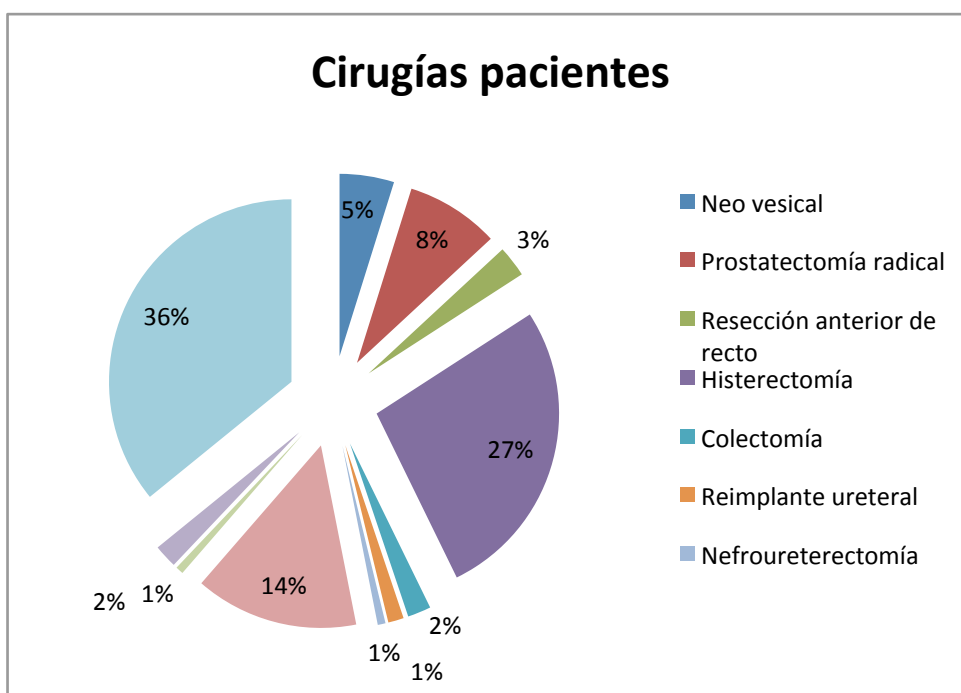


Figura 30. Porcentaje de cirugías (excepto HBP) en los pacientes del grupo estudio, sometidos a radioterapia pélvica

Si observamos la Tabla 21, muestra de manera simplificada las intervenciones a las que se han sometido algunos de los pacientes radiados.

Cirugías		Frecuencia	% válido
C. HBP	Anterior a RT	10	47.6
	Posterior a RT	11	52.4
C. pélvicas	Sí	93	64.6
	No	51	35.4

Tabla 21. Intervenciones pélvicas y sobre la próstata (antes o después de la radioterapia (RT))

El 64 % de los pacientes radiados habían sido sometidos también a cirugías pélvicas. De los 21 pacientes sometidos a resección transuretral de próstata, el 47,6 % había sido intervenido antes de la radioterapia y el resto después de la misma.

RESULTADOS

Estadística Descriptiva

Tabla 22. Síntomas de los pacientes radiados

Síntomas		Frecuencias	% válidos	Síntomas		Frecuencias	% válidos
Dolor hipogastrio	Si	6	5.3	Frecuencia nocturna	0	15	12.5
	No	108	94.7		1	26	21.7
Urgencia miccional	Si	77	53.1		2	25	20.8
	No	68	46.9		3	22	18.3
Dolor miccional	Si	7	5.9		4	17	14.2
	No	111	94.1		5	11	9.2
Infecciones urinarias	Si	17	14		6	2	1.7
	No	104	86		8	1	0.8
Dificultad miccional	Si	50	34.5		10	1	0.8
	No	95	65.5	Frecuencia diurna	1	3	2.6
Calibre disminuido	Si	58	40		2	4	3.5
	No	87	60		3	1	0.9
Flujo entrecortado	Si	26	17.9		4	26	22.2
	No	119	82.1		5	20	17.1
Pérdida con la tos	Si	42	29		6	1	0.9
	No	103	71		8	41	35
Urgencia incontinencia	Si	74	51		12	1	0.9
	No	71	49		16	19	16.2
Incontinencia nocturna	Si	36	24.8		32	1	0.9
	No	109	75.2	Frec. Diurna	>=8 veces	62	53
Frecuencia nocturna	0	15	12.5		<8	55	47
	1	26	21.7	N° compresas	0	15	25.9
	2	25	20.8		1	8	13.8
	3	22	18.3		2	9	15.5
	4	17	14.2		3	13	22.4
	5	11	9.2		4	7	12.1
	6	2	1.7		5	1	1.7
	8	1	0.8		6	2	3.4
	10	1	0.8		7	1	1.7
					10	2	3.4

Los síntomas que llevaron a realizar el estudio urodinámico están recogidos en la Tabla 22 y Fig. 31. Son más frecuentes los síntomas de llenado que los miccionales. Así, podemos destacar la presencia de urgencia miccional en un 53,1 %, urgencia-incontinencia en un 51 % de los pacientes y la polaquiuria en un 53 %, mientras que la dificultad miccional se presenta en el 34,5 % de los pacientes y el calibre disminuido en el 40 %.

En cuanto a la incontinencia, el 51 % presenta urgencia-incontinencia, mientras que la incontinencia urinaria de esfuerzo se presenta en el 29 % de los pacientes y la nocturna en el 24,8 % de los mismos.

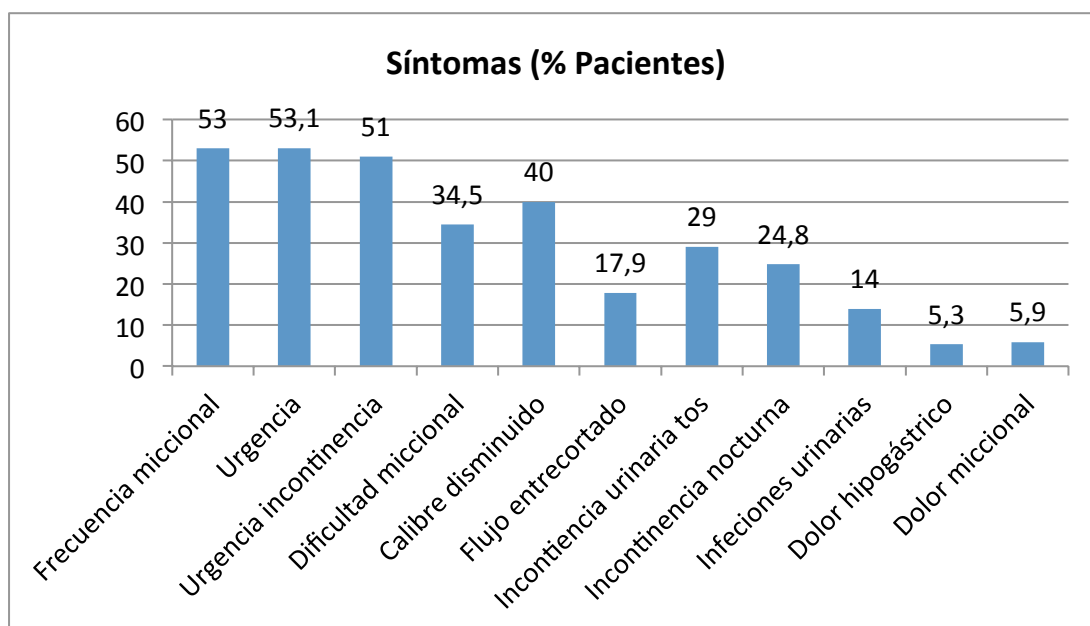


Figura 31. Gráfico de barras presentando el porcentaje de pacientes con los diversos síntomas urinarios

En cuanto al tamaño prostático determinado por tacto rectal, se muestran en la Tabla 23 los resultados obtenidos.

Estadística Descriptiva

Tamaño prostático		Frecuencia	% válidos
Volumen prostático	0	40	58.8
	I	21	30.9
	II	7	10.3

Tabla 23. Distribución del tamaño prostático

Se puede observar que más de la mitad de los pacientes tienen un volumen prostático ausente al tacto rectal, con un 58,8 %, y sólo un 10,3 % un volumen prostático de II.

4.1.1.2 PARÁMETROS URODINÁMICOS

4.1.1.2.1 FLUJOMETRÍA Y RESIDUO POSTMICCIONAL.

En la Tabla 24, se muestran los datos de la flujometría y el residuo postmiccional. Cabe destacar la dispersión de los datos.

Flujometría y residuo postmiccional	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
Volumen miccionado	130	123	0	435	55.50	123	230
Flujo máximo	124	12	0	49	7	12	17
Residuo postmiccional	122	0	0	500	0	0	32.50

Tabla 24. Descriptivos del grupo estudio de las variables flujometría y residuo postmiccional.

En la Tabla 25 se muestran los resultados estratificados según los criterios de normalidad que se expusieron en el apartado de Material y Métodos.

Estadística Descriptiva

Variable Flujiometría		Frecuencia	% válido
Flujo máximo	<15 (anormal)	79	63.7
	>=15 (normal)	45	36.3
Residuo postmiccional	>50 (anormal)	19	15.6
	<=50 (normal)	103	84.4

Tabla 25. Frecuencias de la variable flujometría.

Podemos observar que en el 63,7 % de los pacientes se obtiene un flujo máximo anormal (por debajo de 15 ml/s) y en el 15,6 % de los casos un residuo patológico (por encima de 50 ml).

4.1.1.2.2 CISTOMANOMETRÍA

En la tabla 26 se muestran los datos de las variables cistomanométricas estudiadas.

CISTOMANOMETRÍA	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
1º Deseo miccional	141	98	0	258	59.50	98	144
Capacidad vesical	142	171	13	452	92	171	239.25
P Detrusor llenado	129	6	1	63	2	6	10

Tabla 26. Datos de las variables cuantitativas de la cistomanometría en el grupo de radiados

En la tabla 27 se muestran los resultados agrupados según los criterios de normalidad descritos anteriormente.

RESULTADOS

Estadística Descriptiva

Cistomanometría		Frecuencia	% válido
Primer deseo	0-100 (anormal)	72	51.1
	>100 (normal)	69	48.9
Capacidad vesical	0-300 (anormal)	125	88
	>=300 (normal)	17	12
P Det al llenado	>=30 (anormal)	13	10.1
	<30 (normal)	116	89.9
Contracciones involuntarias	Sí	78	54.9
	No	64	45.1

Tabla 27. Frecuencias de las variables de cistomanometría según criterios de normalidad.

Se puede destacar que aproximadamente la mitad (el 51,1 % de los pacientes) presentan un primer deseo anormalmente temprano, presentando el 88 % una capacidad vesical disminuida, pero con una presión del detrusor al llenado, como representante de la *compliance* o acomodación vesical, mayoritariamente normal, con un 89,9 % de los pacientes (Fig. 32). El 54,9 % presentan contracciones involuntarias del detrusor (Fig. 33).

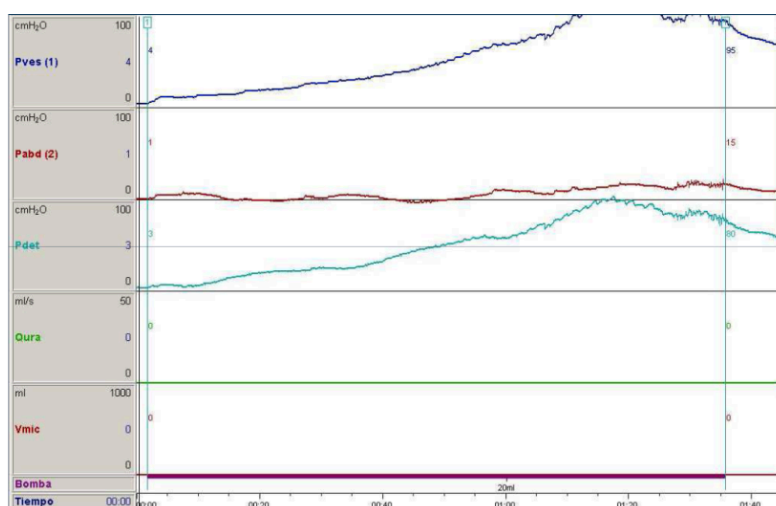


Figura 32. Estudio urodinámico. Disminución de la acomodación vesical.

Estadística Descriptiva

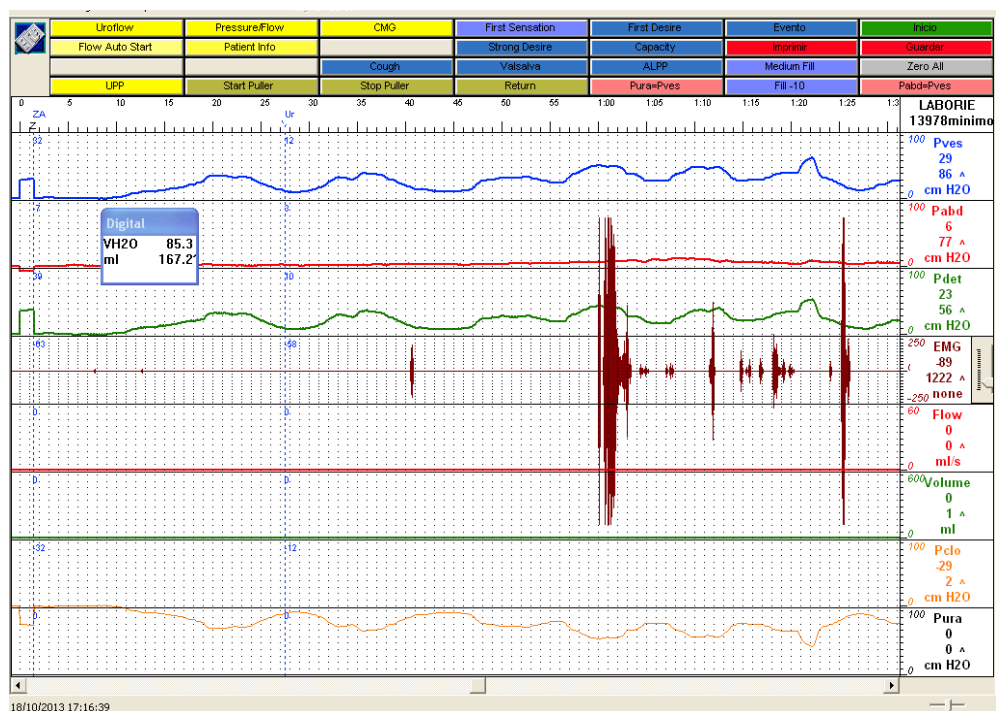


Figura 33. Estudio urodinámico. Hiperactividad del detrusor. Presencia de contracciones involuntarias.

4.1.1.2.3 TEST PRESIÓN DETRUSOR/FLUJO

En la Tabla 28 podemos observar los datos de los parámetros urodinámicos correspondientes a la fase de vaciado (test presión detrusor/flujo).

Test presión detrusor/flujo	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
URA	98	23	2	123	12	23	37
Abrams y Griffiths	72	31	-49	142	7	31	56.75
Wmax	97	14	-1	62	9	14	23
W80-20	88	0.50	-8	76	-1	0.50	5

Tabla 28. Datos “crudos” de la fase de vaciado (test presión detrusor/flujo)

En la Tabla 29 se muestran según los criterios de normalidad expuestos anteriormente.

Variables		Frecuencia	% válido
Test presión det/flujo			
URA varones	>39 (anormal)	24	24.5
	<=39 (normal)	74	75.5
URA mujeres	>20 (anormal)	51	52
	<=20 (normal)	47	48
Abrams y Griffiths	>=40 (obstruido)	26	36.1
	20-39 (indeterminado)	17	23.6
	<=20 (no obstruido)	29	40.3
Wmax	<10 (anormal)	34	35.1
	>=10 (normal)	63	64.9
W 80-20	<0 (anormal)	28	31.8
	>=0 (normal)	60	68.2

Tabla 29. Frecuencias de las variables del test pdet/flujo según los criterios de normalidad

Como comentario a esta tabla puede reseñarse que el parámetro de resistencia uretral medido mediante el URA en varones es mayoritariamente normal (75,5 % de los casos), mientras que en las mujeres el 52 % de las pacientes lo tiene anormal. En cuanto al Número de Abrams y Griffiths (útil en varones), nos muestra que la mayoría no están en zona de obstrucción, con un 40,3 %. En cuanto a los parámetros de potencia contráctil del detrusor podemos observar que, tanto el W_{max} como el W_{80-20} , en la mayoría de los pacientes está en el rango de la normalidad (64,9% y 68,2 % respectivamente).

4.1.1.2.4 ELECTROMIOGRAFÍA (EMG).

4.1.1.2.4 1 EMG SUPERFICIE PERINEAL

En la Tabla 30 se resumen los hallazgos electromiográficos obtenidos mediante EMG de superficie perineal con parches.

Variables EMG superficie		Frecuencia	% válido
Reflejo llenado	No (anormal)	19	90.5
	Sí (normal)	2	9.5
Reflejo tos	No (anormal)	36	41.4
	Sí (normal)	51	58.6
Reflejo Valsalva	No (anormal)	29	33.3
	Sí (normal)	58	66.7
R. Bulbocavernoso	No (anormal)	23	26.4
	Sí (normal)	64	73.6
Control voluntario	No (anormal)	62	73.8
	Sí (normal)	22	23.2

Tabla 30. Frecuencias de los hallazgos EMG de superficie perineal

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentaban un reflejo de llenado anómalo (90,5 %), así como un control voluntario alterado en el 73,8 % de los casos. El resto de parámetros estudiados en este apartado, como el reflejo de la tos, el de Valsalva y el bulbocavernoso, eran mayoritariamente normales, según queda reflejado en la tabla 30.

4.1.1.2.4 2 EMG AGUJA SELECTIVA ESFINTERIANA

En la Tabla 31 se muestran los datos obtenidos mediante EMG de aguja.

Variables EMG aguja		Frecuencia	% válido
Incremento amplitud y/o duración	Sí	8	11.4
	No	62	88.6
Morfología normal	Sí	67	94.4
	No	4	5.6
Morfología polifásica	Sí	52	73.2
	No	19	26.8
Potenciales de fibrilación	Sí	20	28.2
	No	51	71.8
Ondas positivas	Sí	14	20.6
	No	54	79.4

Tabla 31. Frecuencias de las variables obtenidas con el EMG de aguja selectiva de esfínter.

En la mayoría de los pacientes se obtiene un trazado EMG morfológicamente normal, llamando la atención sobre la existencia de un 73,2 % de los pacientes que mostraron una morfología polifásica.

Estadística Descriptiva

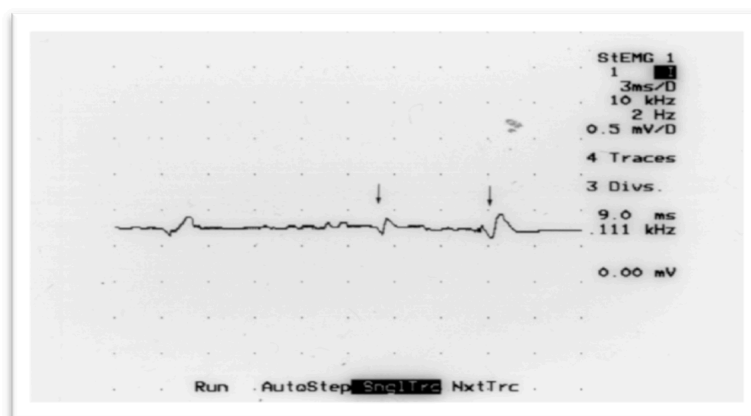


Figura 34. EMG selectiva esfínter periuretral. Radioterapia prostática.

Potenciales de denervación (Potenciales de fibrilación)

De los pacientes que habían sido explorados con electrodo de aguja selectivo para el esfínter, 19 pacientes (28,8 %) presentaban potenciales compatibles con denervación (Fig. 34) y 46 (69, %) fenómenos electromiográficos de reinervación (Fig. 35). Abundando en este aspecto, combinando los hallazgos EMG con los tiempos desde que los pacientes recibieron la radioterapia, obtenemos la gráfica mostrada en la Figura 36.

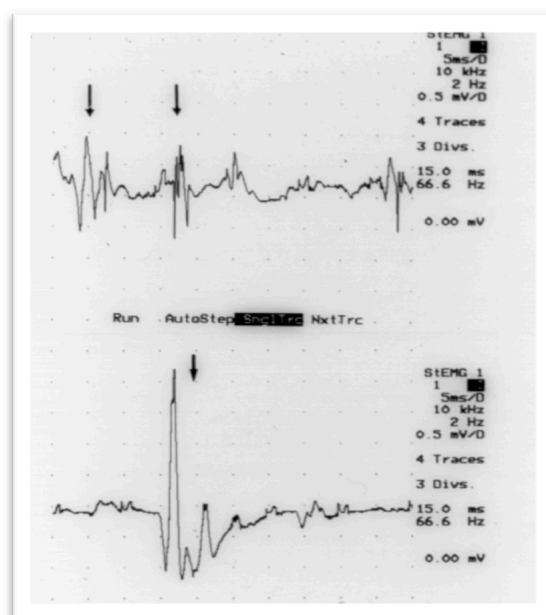


Figura 35 EMG selectiva esfínter periuretral. Radioterapia prostática.

Potenciales de reinervación (Potenciales polifásicos)

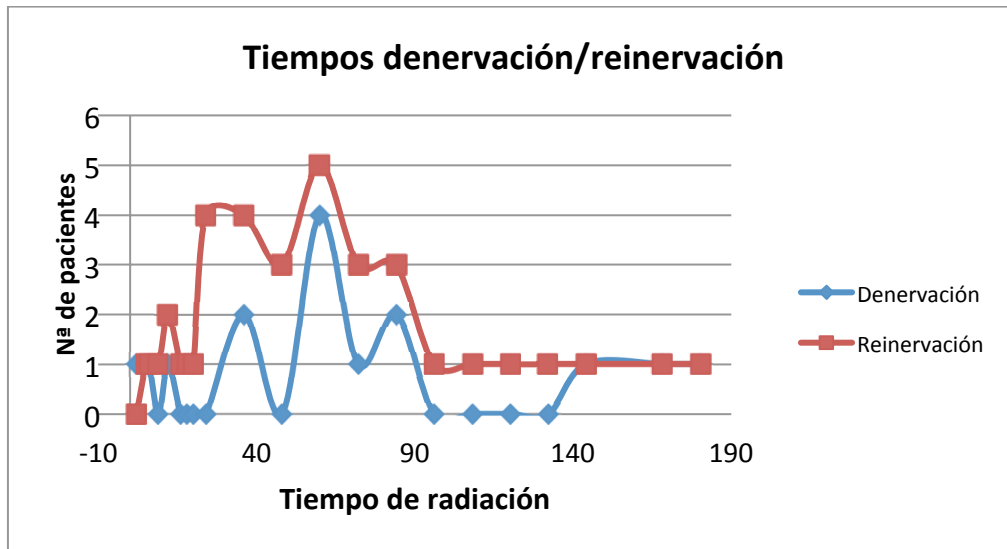


Figura 36. Gráfica del número de pacientes en función del tiempo después de la radioterapia con denervación y reinervación.

Es notable, si bien el número de pacientes es reducido, la superposición de la denervación y la reinervación, así como la presencia de denervación incluso hasta más de 100 meses después de la radioterapia (Fig. 36).

4.1.1.2.4.3 REFLEJO SACRO

En cuanto al reflejo sacro, se muestra en la Tabla 32 los resultados obtenidos.

Variables reflejo sacro		Frecuencia	% válido
Umbral de percepción	≥ 20 (anormal)	6	15.4
	< 20 (normal)	33	84.6
Periodo latencia	≥ 40 (anormal)	35	89.7
	< 40 (normal)	4	10.3

Tabla 32. Frecuencias de las variables del reflejo sacro.

Se puede observar un periodo de latencia anormalmente alargado en el 89,7 % de los pacientes.

Estadística Descriptiva

4.1.1.3 PARÁMETROS CISTOGRÁFICOS

En la Tabla 33 se muestran los resultados de las cistografías realizadas.

Variables cistografia		Frecuencia	% válido
Competencia cuello vesical al llenado	No (anormal)	48	37.8
	Sí (normal)	79	62.2
Cistocele Valsalva	Normal	1	3.4
	Grado I	3	10.3
	Grado II	21	72.4
	Grado III	4	13.8
Reflujo VU	Sí	18	13.2
	No	118	86.8
Morfología vesical	Lisa/uniforme	77	60.6
	Irregular	39	30.7
	Diverticular	11	8.7
Cistocele basal	Sí (anormal)	25	64.7
	No (normal)	14	35.9
Incontinencia urinaria a la tos	Sí (anormal)	24	26.4
	No (normal)	67	73.6
Apertura de cuello miccional	Anormal	4	3.9
	Normal	98	96.1
Disminución luz uretral miccional	Sí (anormal)	43	41.3
	No (normal)	61	51.7
Residuo postmiccional	Ausente	69	63.9
	Pequeño	27	25
	Moderado	12	11.1

Tabla 33. Estudio descriptivo de los hallazgos cistográficos

Estadística Descriptiva

Puede observarse una incompetencia del cuello vesical al llenado (cuello vesical abierto) (Fig. 37) en el 37,8 % de los casos, con una morfología vesical mayoritariamente lisa y uniforme (60,6 %) y una apertura miccional del cuello normal en el 96,1 % de los casos. Se demostró incontinencia urinaria a la tos en un 26,4 % de los casos. Se obtuvieron imágenes de cistocele basal en un 64,7 % y en Valsalva en un 96,6 % de las mujeres.

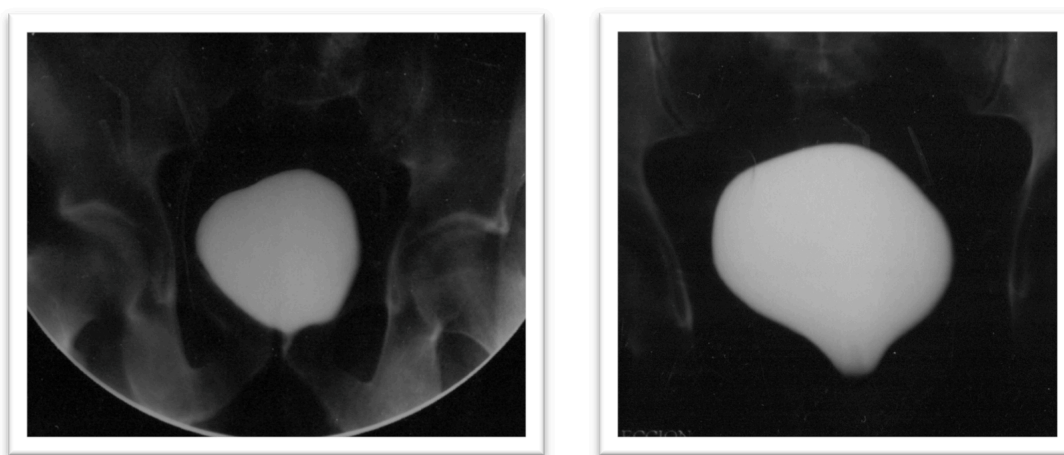


Figura 37 Vídeo-cistografía. Prostatectomías radicales abiertas. Cuello vesical abierto.

Se demuestra contraste distal a la anastomosis vésicouretral

Se observó una disminución de la luz uretral miccional en un 41,3 % de los casos y reflujo vésico-ureteral en un 13,2 % (Figura 38).

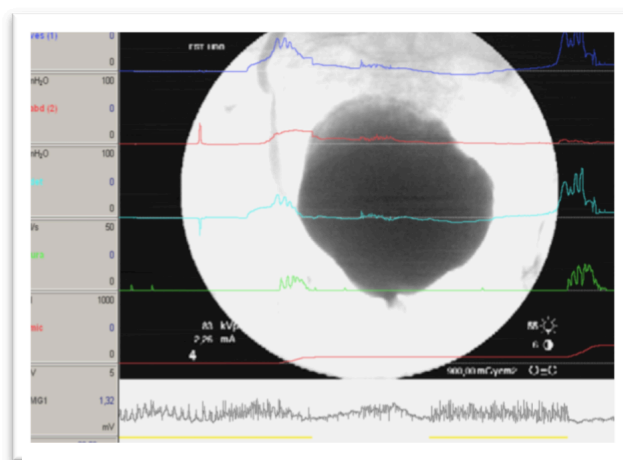


Figura 38. Vídeo-urodinámica Reflujo vésicoureteral

Estadística Descriptiva

4.1.1.2 DIAGNÓSTICOS URODINÁMICOS

Tras la evaluación completa del paciente junto a todos los datos clínicos y urodinámicos, se emitieron los diagnósticos urodinámicos que se muestran en la Tabla 34.

Variables cualitativas diagnósticos urodinámicos		Frecuencia	% válido
Vejiga neurógena MI (Motora S2-S4 inferior)	Sí	59	63.4
	No	34	36.6
IUE urodinámica	Sí	28	19.3
	No	98	67.6
Afectación contractilidad	Sí	65	50.4
	No	64	49.6
Detrusor acontráctil	Sí	16	12
	No	117	88
Hiperactividad detrusor	Sí	75	56.8
	No	57	43.2
Obstrucción TUI (Tracto Urinario Inferior)	Sí	35	26.7
	No	96	73.3
Flujo disminuido	Sí	96	72.7
	No	36	27.3
Acomodación vesical disminuida	Sí	12	9.4
	No	116	90.6
Descentralización simpática D10-L2	Sí	5	3.5
	No	140	96.5
Denervación esfinteriana	Sí	19	28.8
	No	47	71.2
Reinervación esfinteriana	Sí	46	69.7
	No	20	30.3

Tabla 34. Frecuencias de los diagnósticos urodinámicos emitidos

Cabe destacar un 63,34 % de pacientes con vejiga neurógena (tipo neurona motora inferior S2-S4), un 56,8 % de hiperactividad del detrusor y un 50,4 % de afectación de la contractilidad. En cambio sólo se han encontrado un 19,3 % de incontinencia urinaria de esfuerzo urodinámica, un 26,7 % de obstrucción del Tracto Urinario Inferior (TUI) y tan sólo un 9,4 % de acomodación vesical disminuida.

Se ha llegado al diagnóstico de descentralización simpática de cuello vesical D10-L2 (comprobación cistográfica de un cuello vesical abierto al llenado vesical) (Fig. 39) en ausencia de cirugía de cuello vesical o contracciones involuntarias del detrusor) en 5 casos, de los que se recogen los datos más interesantes en la Tabla 35.

Sexo	Edad	Intervención	Diagnóstico	Tiempo radiación
Varón	57	Colectomía	Ca. Colon Ca. Próstata	60
Varón	80	Ninguna	Ca. próstata	168
Varón	74	Ninguna	Ca. próstata	84
Varón	75	Ninguna	Ca. próstata	6
Varón	73	Ninguna	Ca. próstata	36

Tabla 35. Casos de descentralización simpática y sus características.

Todos los casos recogidos en este estudio de descentralización simpática D10-L2, se han dado en varones, con el diagnóstico de cáncer de próstata, sometidos a radioterapia, salvo uno de los pacientes que además tenía cáncer de colon.

Estadística Descriptiva

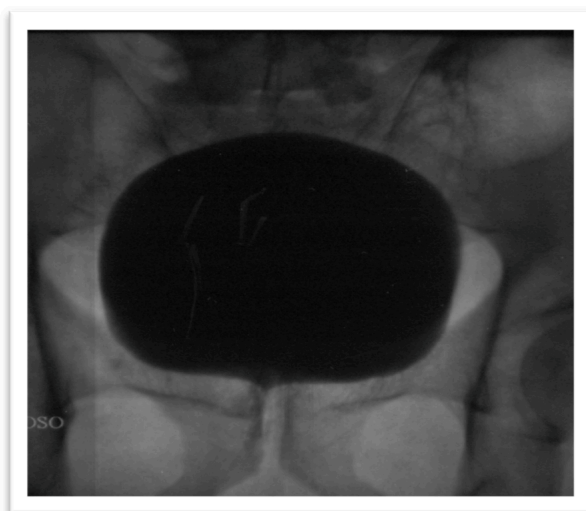


Figura 39. Videourodinámica. Radioterapia prostática
Descentralización simpática (cuello vesical)

Es reseñable que en el estudio electromiográfico se ha encontrado un 69,7 % de potenciales que sugieren reinervación.

4.1.1.3 DIAGNÓSTICOS RADIOLÓGICOS

4.1.1.3.1 FÍSTULAS

Tan sólo se tiene constancia de 6 pacientes con fístulas (4,14 % de los pacientes totales), 5 de ellas en mujeres y cuyos datos se muestran en la Tabla 36.

Tipo fístula	Sexo	Edad	Intervención	Diagnóstico	Tiempo radiación
Vesical	Mujer	81	Colectomía	Ca. colon	180
Recto-vaginal	Mujer	84	No	??	540
Posible fístula ??	Mujer	46	Histerectomía	Ca. Útero	12 (braquiterapia)
Vésico-vaginal	Mujer	47	Histerectomía	Ca. útero	12
??	Hombre	44	Amputación abdominoperineal	Ca. recto	180
??	Mujer	52	Histerectomía	Ca. útero	12

Tabla 36. Fístulas urinarias halladas en el grupo estudio de pacientes con radioterapia pélvica.

4.1.1.3.2 ESTENOSIS URETRALES

En cuanto a las estenosis uretrales, la presentan 42 pacientes (28,96 %). Se muestra su frecuencia dependiendo de la localización en la gráfica de la Figura 40.

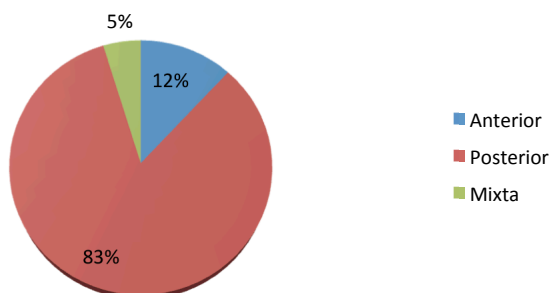


Figura 40. Estenosis de uretra. Localización

La mayoría (83 %), como podemos observar, se trata de estenosis de la uretra posterior (uretra proximal en la mujer) y únicamente 5 casos (11,90 %) de la uretra anterior aislados y 2 mixtos (5%).



Figura 41. Vídeo-urodinámica. Radioterapia prostática. Estenosis uretral anterior

Podemos ver en más detalle en la Tabla 37, las características de presentación de las estenosis uretrales (Fig. 41 y 42), en la que se recogen tanto los casos puros como los mixtos.

RESULTADOS

Estadística Descriptiva

Tipo estenosis	Sexo	Edad	Intervención	Diagnóstico	Tiempo radiación (meses)
Anterior	Varón	68	Cirugía HBP TX . Renal Neo vesical	Ca. próstata	14
Anterior	Varón	79	Ninguna	Ca. próstata	72
Mixta	Varón	67	Ninguna	Ca. próstata	24
Mixta	Varón	78	Ninguna	Ca. próstata	60
Anterior	Varón	76	Ninguna	Ca. próstata	60
Anterior	Varón	74	Ninguna	Ca. próstata	84
Anterior	Mujer	57	Histerectomía	Ca. útero	240

Tabla 37. Características clínicas de las estenosis de uretra.

En su mayoría corresponden a pacientes con cáncer de próstata sin intervenciones concurrentes.

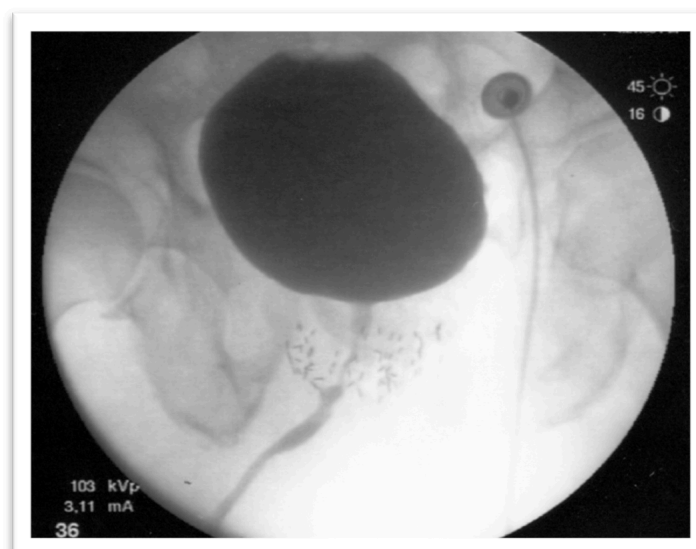


Figura 42. Vídeo-urodinámica. Braquiterapia prostática. Estenosis tercio distal de uretra posterior.

Se ha seleccionado un subgrupo de pacientes, exclusivamente de cáncer de próstata para realizar el estudio multivariante con el objetivo de trabajar con un grupo más homogéneo de pacientes y obviar sesgos de sexo, diagnóstico, procedimientos previos, etc. a la hora de establecer el papel de la radioterapia en las diferencias observadas en el estudio urodinámico.

4.1.2 GRUPO CONTROL

El grupo control está constituido por 99 varones que acuden de manera consecutiva a la Unidad de Urodinámica por síntomas del Tracto Urinario Inferior remitidos por las consultas externas.

La media de edad es de $67,33 \pm 8.84$, con un mínimo de 50 años y un máximo de 86.

Las variables a estudio se muestran en las tablas, incluidas en el análisis bivalente de pacientes sometidos a radioterapia vs no sometidos a radioterapia, y que no se repiten aquí para no resultar redundantes en la exposición. Se realiza un breve resumen de los aspectos más relevantes de este grupo de pacientes.

El 37,9 % de los pacientes del grupo control tienen una próstata volumen II y sólo un 8 % un volumen O.

En la flujometría destaca que el 82,8 % de los pacientes tienen un flujo máximo disminuido, y un 41,9 % un residuo postmiccional anormal.

Respecto a los parámetros urodinámicos de la fase de llenado, la capacidad vesical está disminuida en un 73,7 % de los casos, presentando contracciones involuntarias el detrusor en el 50 % de los pacientes. Destaca que ninguno presenta alteraciones en la acomodación vesical, teniendo todos, una presión del detrusor al llenado normal. El 38,4 % de los pacientes tienen el primer deseo miccional precoz.

En la fase de vaciado, el grupo control presentan un 66,3 % de los casos con un URA elevado, destacando un 82,3 % de obstrucción urodinámica del tracto urinario inferior. En el estudio de la contractilidad del detrusor, la contracción isométrica,

medida por el Wmax es normal en el 76.3 % de los casos, mientras que la isotónica, medida mediante el W80-20 es anormal en un 60 %.

Los reflejos estudiados mediante la EMG de superficie perineal son normales, salvo un caso aislado de afectación del reflejo de la tos.

Ningún paciente del grupo control presenta alteración en la EMG de superficie perineal.

En cuanto a la cistografía, ningún paciente del grupo control presenta incompetencia del cuello vesical, presentando reflujo vésico-ureteral un 4,2 % de los pacientes. La morfología vesical es irregular en un 46,9 % de los casos. Sólo presentan incontinencia a la tos un 3.1 % de los pacientes. La apertura del cuello miccional es mayoritariamente normal, con un 82.1 % de los casos. Un 78,4 % de los casos presentan disminución de la luz uretral durante la micción, siendo la localización más frecuente de la estenosis en la uretra posterior, con un 97,4 %, frente a la localizada en la uretra anterior (2,6 %).

Atendiendo a los diagnósticos urodinámicos, ningún paciente presentaba vejiga neurógena motora inferior S2-S4, ni patrones de denervación ni reinervación esfinteriana. Sólo el 1 % presentó acomodación vesical disminuida, el 2 % incontinencia urinaria de esfuerzo urodinámica y un 4 % detrusor acontráctil. Sin embargo, algún grado de alteración de la contractilidad estaba presente en el 62,6 % de los pacientes, hiperactividad del detrusor en un 49.5 %, obstrucción TUI un 84,7 % y utilización de prensa abdominal en la micción un 83.2 %.

4.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

4.2.1 COMPARATIVO VARONES VS MUJERES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA

4.2.1.1 FLUJOMETRÍA Y RESIDUO POSTMICCIONAL

Variables		Varones		Mujeres		P	OR Cruda	IC al 95%	
Flujometría		Recuento	% column	Recuento	% column			Inferior	Superior
Flujo máximo	<15 (anormal)	62	72.9	17	43.6	0.002 ¹	3.49	1.58	7.71
	>15 (normal)	23	27.1	22	56.4				
Residuo postmic.	>50 (anormal)	16	18.8	3	8.1	0.134 ¹	2.63	0.72	9.64
	<50 (normal)	69	81.2	34	91.9				

1 Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 38. Flujometría y residuo postmiccional. Varones vs mujeres

En la Tabla 38 se muestran los datos obtenidos del análisis bivariante entre varones y mujeres en las variables de flujometría. Comparando estos parámetros entre los resultados obtenidos en varones y mujeres sometidos a radioterapia, se puede observar que el 72,9 % de los hombres tienen un Flujo máximo (Q max) anormalmente disminuido, mientras que el 56,4 % de las mujeres presenta un Q max normal, presentando una $p = 0,002$, con una Odd Ratio (OR) cruda de 3.49, es decir, presentan

Análisis Bivariante. Comparativo varones vs mujeres

3,49 veces más posibilidad de presentar un Q max anómalo los varones que las mujeres sometidos a radioterapia.

En cuanto al residuo postmiccional, la mayoría de los pacientes sometidos a radioterapia no presentan un residuo significativo, sin relevancia estadística la diferencias entre varones y mujeres.

4.2.1.2 CISTOMANOMETRÍA

Se resumen en la Tabla 39 los parámetros recogidos en la cistomanometría agrupados según los criterios de normalidad seguidos anteriormente.

Variables		Varones		Mujeres		P	OR Cruda	IC al 95%	
EUD		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
Primer deseo	0-100 (anormal)	50	35.5	22	50.0	0.865 ¹	1.06	0.52	2.17
	>100 (normal)	47	48.5	22	50.0				
Capacidad vesical	0-300 (anormal)	83	85.6	42	93.3	0.018 ¹	0.42	0.11	1.55
	>=300 (normal)	14	14.4	3	6.7				
P Det al llenado	>=30 (anormal)	9	10.0	4	10.3	0.965 ¹	0.97	0.28	3.37
	<30 (normal)	81	90.0	35	89.7				
Contracciones involuntarias	Sí	56	57.7	22	48.9	0.324 ¹	1.428	0.70	2.90
	No	41	42.3	23	51.1				

1 Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 39. Análisis bivalente de las variables de la cistomanometría varones vs mujeres

Como se puede comprobar en la Tabla 39, no se encuentran diferencias significativas entre varones y mujeres sometidos a radioterapia en los parámetros de la

Análisis Bivariante. Comparativo varones vs mujeres

cistomanometría (primer deseo, Pdet al llenado y contracciones involuntarias del detrusor). En el caso de la capacidad vesical, la mayoría de las mujeres presentan una capacidad vesical anormal en el 93.3 % de las pacientes, frente a un 85,6 % de los varones con una $P = 0.018$, que podría ser clínicamente relevante. La OR es de 0,42, lo que significa que el pertenecer al grupo de los varones presenta una probabilidad menor de tener una capacidad vesical disminuida.

4.2.1.3 TEST PDET/FLUJO

Conceptualmente, no debemos utilizar los parámetros absolutos de obstrucción habituales de los varones en las mujeres, por lo que la comparación no es posible con estos datos.

Sí podemos comparar, en cambio, la potencia contráctil del detrusor en la forma de W_{80-20} , no encontrando diferencias significativas entre hombres y mujeres. Como podemos ver en la Tabla 40, la potencia contráctil normal es lo más frecuente.

Variables		Varones		Mujeres		P	OR Cruda	IC al 95%	
EUD		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
W 80-20	<0 (anormal)	22	33.8	6	26.1	0.492 ¹	1.45	0.50	4.20
	>=0 (normal)	43	66.2	17	73.9				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 40 Análisis bivariante de los parámetros de contractilidad varones vs mujeres

4.2.1.4 ELECTROMIOGRAFÍA

4.2.1.4.1 EMG SUPERFICIE PERINEAL

En la Tabla 41 se recogen los reflejos estudiados mediante electromiografía de superficie. No se encuentran diferencias significativas en ninguno de los estudiados.

Variables EMG superficie		Varones		Mujeres		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Superior	Inferior
Control vol de esfínter	No	54	75.0	8	66.7	0.543 ¹	1.50	0.40	5.58
	Sí	18	25.0	4	33.3				
Reflejo tos	No	29	39.2	7	53.8	0.322 ¹	0.55	0.17	1.81
	Sí	45	60.8	6	46.2				
R. Bulbo-cavernoso	No	18	24.3	5	38.5	0.286 ¹	0.51	0.15	1.77
	Sí	56	75.7	8	61.5				
R. Valsalva	No	24	32.4	5	38.5	0.671 ¹	0.77	0.23	2.60
	Sí	50	67.6	8	61.5				
R. Llenado	No	16	88.9	3	100.0	0.544 ¹	0.84	0.69	1.02
	Sí	2	11.1	0	0.0				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 41. Análisis bivariante de los parámetros de EMG de superficie perineal varones vs mujeres

4.2.1.4.2 EMG SELECTIVA ESFINTERIANA DE AGUJA

En la Tabla 42 podemos observar los parámetros estudiados.

Variables EMG aguja		Varones		Mujeres		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Superior	Inferior
Incremento amplitud y/o duración	Sí	7	11.7	1	10.0	0.878 ¹	1.19	0.13	10.85
	No	1	88.3	9	90.0				
Morfología normal	Sí	3	4.9	1	10.0	0.518 ¹	0.47	0.04	4.98
	No	58	95.1	9	90.0				
Morfología polifásica	Sí	46	75.4	6	60.0	0.308 ¹	2.044	0.51	8.23
	No	15	24.3	4	40.0				
Potenciales de fibrilación	Sí	19	31.1	1	10.0	0.168 ¹	4.07	0.48	34.46
	No	42	68.9	9	90.0				
Ondas positivas	Sí	14	24.1	0	0.0	0.544 ¹	NC	NC	NC
	No	44	75.9	10	100.0				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 42. Análisis bivariante de los parámetros de EMG selectiva de aguja varones vs mujeres

No se han encontrado diferencias significativas en ningunos de los parámetros expuestos en la tabla anterior.

RESULTADOS

Análisis Bivariante. Comparativo varones vs mujeres

4.2.1.5 CISTOGRAFÍA

En la Tabla 43 se muestran los resultados obtenidos en las cistografías, comparando los hallazgos entre varones y mujeres.

En cuanto a la competencia del cuello vesical al llenado, se observan diferencias significativas, con una $p = 0,007$ entre varones y mujeres, obteniendo una OR de 3,23, es decir tres veces más frecuente abierto en el grupo de los varones que en el de las mujeres.

La morfología vesical es significativamente más irregular en el varón que en la mujer ($p = 0,004$), con una OR de 3,54.

Variable cistografía		Varones		Mujeres		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
Competencia cuello vesical al llenado	No	40	45.5	8	20.5	0.007 ¹	3.23	1.33	7.81
	Sí	48	54.5	31	79.5				
Reflujo VU	Sí	12	12.9	6	14	0.867 ¹	0.91	0.32	2.62
	No	81	87.1	37	86				
Morfología vesical	Irregular	42	47.7	8	20.5	0.004 ¹	3.54	1.46	8.55
	Lisa/uniforme	46	52.3	31	79.5				
Incontinencia urinaria tos	Sí	9	16.4	15	41.1	0.007 ¹	0.27	0.10	0.73
	No	46	83.6	21	58.3				
Apertura de cuello miccional	Anormal	2	2.8	2	6.5	0.384 ¹	0.42	0.06	3.13
	Normal	69	97.2	29	93.5				
Disminución luz uretral miccional	Sí	41	54.7	2	6.9	>0.001 ¹	16.28	3.61	73.44
	No	34	45.3	27	93.1				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 43. Análisis bivariante de los parámetros de cistografía varones vs mujeres

En cambio, la incontinencia urinaria a la tos, demostrada por medio de la cistografía, es más frecuente en la mujer, en un 41,1 % de los casos, con una $p = 0.007$ y

Análisis Bivariante. Comparativo varones vs mujeres

una OR de 0,27 teniendo por tanto menos posibilidad de presentarla el grupo de los varones.

Estudiando la distribución de la estenosis uretral, encontramos diferencias significativas, con una $p < 0,001$ y una OR de 16,28, siendo más frecuente la estenosis de uretra entre los varones que en las mujeres.

Con referencia al reflujo vésico-ureteral, y la apertura del cuello miccional, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos.

4.2.2 COMPARATIVO PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA CON/SIN INTERVENCIONES PÉLVICAS

En este apartado se muestran las variables comparando el grupo de pacientes sometidos a radioterapia a los que, además, les ha sido realizado a algún tipo de intervención pélvica, con los que sólo han recibido radioterapia.

El volumen prostático agrupado en 0/I y II no presenta diferencias en el grupo de pacientes con intervenciones pélvicas y el que no ha sido intervenido, con una $p = 0.69$ en el test de Fisher. Tampoco se encuentra diferencia significativa si se agrupan los pacientes en próstata 0 y resto de volúmenes, encontrando en este caso un $p = 0,33$ con el test de Chi-cuadrado.

4.2.2.1 FLUJOMETRÍA Y RESIDUO POSTMICCIONAL

No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos, ni en el flujo máximo, ni en el residuo, como se muestra en la Tabla 44.

Variables cualitativas		Pacientes intervenidos		Pacientes no intervenidos		P	OR Cruda	IC al 95%	
Flujometría		Recuento	% columnas	Recuento	% columnas			Inferior	Superior
Flujo máximo	<15 (anormal)	46	59.0	33	71.7	0.15 ¹	0.57	0.26	1.24
	>15 (normal)	32	41.0	13	28.3				
Residuo postmic.	>50 (anormal)	18	23.4	8	17.8	0.47 ¹	1.41	0.56	3.57
	<50 (normal)	59	76.6	37	82.2				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 44. Análisis bivariante de los parámetros de flujometría pacientes con intervenciones vs sin intervenciones

4.2.2.2 CISTOMANOMETRÍA

De las variables incluidas, mostradas en la Tabla 45, únicamente se obtiene una $p < 0,05$ en la capacidad vesical, siendo mayor el riesgo de tener una capacidad anormalmente reducida, hasta 3 veces mayor (OR=3.11), en los pacientes que además de la radioterapia, pertenecen al grupo que ha sido intervenido en la región pélvica.

Variables		Pacientes intervenidos		Pacientes no intervenidos		P	OR Cruda	IC al 95%	
EUD		Recuento	% columnas	Recuento	% columnas			Inferior	Superior
Primer deseo	0-100 (anormal)	51	55.4	21	42.9	0.16 ¹	1.66	0.82	3.34
	>100 (normal)	41	44.6	28	57.1				
Capacidad vesical	0-300 (anormal)	85	92.4	39	79.6	0.03 ¹	3.11	1.10	8.79
	>=300 (normal)	7	7.6	10	20.4				
P Det al llenado	>=30 (anormal)	9	11.0	5	10.9	0.98 ¹	1.01	0.32	3.22
	<30 (normal)	73	89.0	41	89.1				
Contracciones involuntarias	Sí	54	58.7	24	49.0	0.27 ¹	1.48	0.74	2.97
	No	38	41.3	25	51.0				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 45. Análisis bivariante de los parámetros de cistomanometría en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones.

4.2.2.3 TEST PRESIÓN DETRUSOR/FLUJO

No se han observado diferencias significativas entre los pacientes intervenidos y no intervenidos en ninguna de las variables del test presión detrusor /flujo, ni en los parámetros de obstrucción (Fig. 43) ni en los de contractilidad. Su análisis se muestra en la Tabla 46.

Variables		Pacientes intervenidos		Pacientes no intervenidos		P	OR Cruda	IC al 95%	
EUD		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
URA varones	>29 (anormal)	16	42.1	15	45.5	0.78 ¹	0.87	0.34	2.23
	<=29 (normal)	22	57.9	18	54.5				
Abrams y Griffiths (varones)	<=20(no obstruido)	26	68.4	20	58.8	0.40 ¹	0.66	0.25	1.73
	>=40(obstruido)	12	31.6	14	41.2				
Wmax	<10 (anormal)	20	35.7	12	34.3	0.89 ¹	1.06	0.44	2.58
	>=10 (normal)	36	64.3	23	65.7				
W 80-20	<0 (anormal)	16	29.1	13	39.4	0.32 ¹	0.63	0.25	1.57
	>=0 (normal)	39	70.9	20	60.6				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 46. Análisis bivariante de los parámetros del Test det/flujo en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones

RESULTADOS

Análisis Bivariante. Comparativo pacientes radiados con/sin intervenciones pélvicas

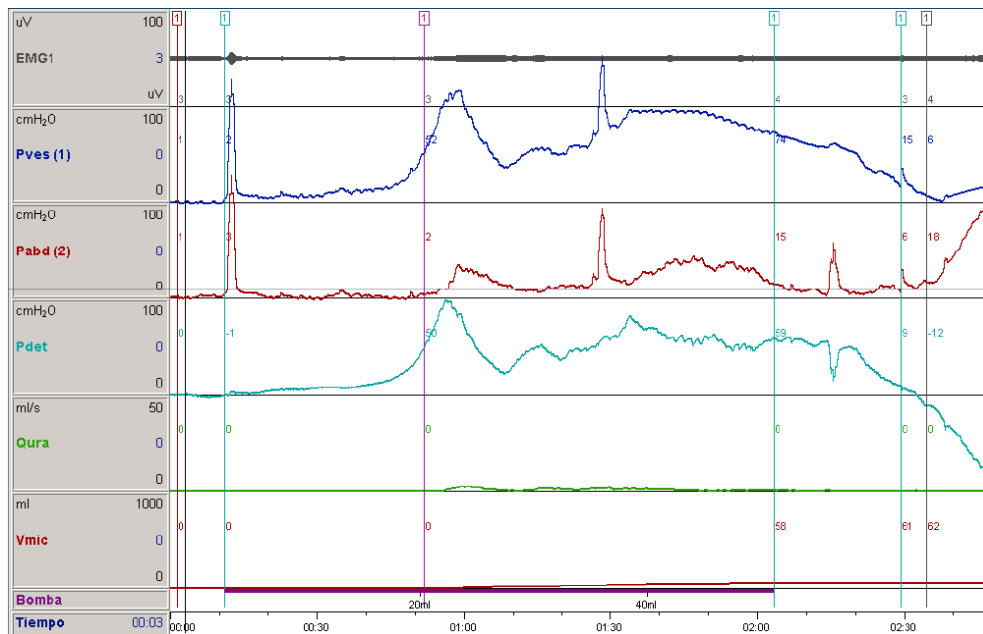


Figura 43. Estudio urodinámico. Obstrucción TUI (Altas presiones detrusor y bajo flujo).

4.2.2.4 ELECTROMIOGRAFÍA

4.2.2.4.1 EMG SUPERFICIE PERINEAL

No se han encontrado diferencias significativas en las variables mostradas en la Tabla 47.

Variables EMG superficie		Pacientes intervenidos		Pacientes no intervenidos		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Superior	Inferior
Control vol de esfínter	No	7	13.7	6	18.2	0.58 ¹	1.40	0.42	4.60
	Si	44	86.3	27	81.8				
Reflejo tos	No	15	28.8	9	25.7	0.75 ¹	0.85	0.32	2.24
	Si	37	71.2	26	74.3				
R. Bulbo-cavernoso	No	38	73.1	6	17.1	0.29 ¹	0.56	0.19	1.64
	Si	14	23.9	29	82.9				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 47. Análisis bivariante de los parámetros de EMG de superficie en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones

RESULTADOS

Análisis Bivariante. Comparativo pacientes radiados con/sin intervenciones pélvicas

4.2.2.4.2 EMG SELECTIVA ESFINTERIANA DE AGUJA

EMG aguja		Pacientes intervenidos		Pacientes no intervenidos		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Superior	Inferior
Incremento amplitud y/o duración	Sí	4	66.7	4	66.7	1 ²	1	0.09	11.03
	No	2	33.3	2	33.3				
Morfología normal	Sí	21	87.5	20	95.2	0.61 ²	0.35	0.03	3.65
	No	3	12.5	1	4.8				
Morfología polifásica	Sí	28	80	24	77.4	0.80 ¹	1.17	0.36	3.80
	No	7	20	7	22.6				
Potenciales de fibrilación	Sí	11	30.6	9	29.0	0.89 ¹	1.08	0.38	3.08
	No	25	69.4	22	71.0				
Ondas positivas	Sí	6	19.4	8	26.7	0.50 ¹	0.66	0.20	2.20
	No	25	80.6	22	73.3				

¹ Test de Chi-Cuadrado. ² Test de Fisher.

Tabla 48. Análisis bivariante de los parámetros de EMG selectiva de aguja en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones

No se han encontrado diferencias significativas en las variables mostradas en la Tabla 48 entre los grupos de pacientes con intervenciones pélvicas y sin intervenciones pélvicas.

4.2.2.5 CISTOGRAFÍA

Los resultados de las variables de la cistografía se muestran en la Tabla 49.

La incompetencia del cuello vesical al llenado se presenta con más frecuencia en el grupo de pacientes intervenidos con una $p = 0.046$ y el doble de probabilidades de tenerlo entre el grupo de pacientes sometidos a intervenciones pélvicas que en los no intervenidos.

El reflujo vésico ureteral es claramente más frecuente entre los pacientes intervenidos, con una odss de más de 5 veces.

La incontinencia urinaria a la tos también es significativamente más prevalente entre los pacientes intervenidos, llegando a una odds cercana al 4.

Por otra parte, los pacientes que pertenecen al grupo de intervenciones pélvicas, presentan un riesgo menor de tener estenosis uretral (Fig. 44), si bien, no existen diferencias en cuanto a la localización de la estenosis.

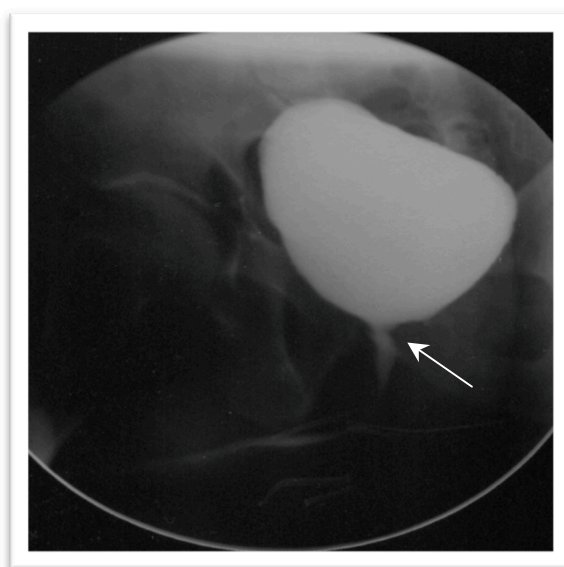


Figura 44. Prostatectomía radical robótica.
Estenosis anastomosis vésicouretral (miccional)

RESULTADOS

Análisis Bivariante. Comparativo pacientes radiados con/sin intervenciones pélvicas

Variable cistografía		Pacientes intervenidos		Pacientes no intervenidos		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
Competencia cuello vesical al llenado	No	35	44.9	13	27.1	0.046 ¹	2.2	1.01	4.77
	Sí	43	55.1	35	72.9				
Reflujo VU	Sí	16	18.8	2	4.0	0.02 ²	5.56	1.22	25.33
	No	69	81.2	48	96.0				
Morfología vesical	Irregular	28	35.9	21	43.8	0.38 ¹	1.39	0.67	2.89
	Lisa/uniforme	50	64.1	27	56.3				
Incontinencia urinaria tos	Sí	20	34.5	4	12.5	0.03F ²	3.68	1.13	11.98
	No	38	65.5	28	87.5				
Apertura de cuello miccional	Anormal	3	5.2	1	2.3	0.63 ¹	0.44	0.04	4.35
	Normal	55	94.8	42	97.7				
Disminución luz uretral miccional	Sí	15	25.4	28	63.6	<0,01 ¹	0.20	0.08	0.45
	No	44	74.6	16	36.4				
Localización estenosis	Anterior (distal)	2	11.1	5	17.9	0.67 ¹	0.58	0.10	3.34
	Posterior (proximal)	16	88.9	23	82.1				

¹ Test de Chi-Cuadrado. ² Test de Fisher.

Tabla 49. Análisis bivariante de los parámetros de cistografía en pacientes con intervenciones vs sin intervenciones

4.2.3 ESTUDIO DEL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA RADIOTERAPIA AL ESTUDIO URODINÁMICO

4.2.3.1 FLUJOMETRÍA Y RESIDUO POSTMICCIONAL

4.2.3.1.1 FLUJO MÁXIMO

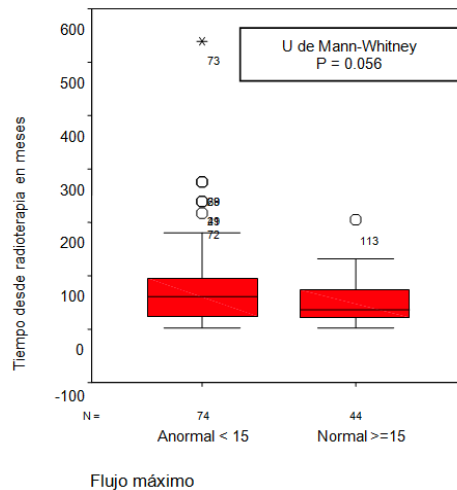


Figura 45. Tiempo desde la radioterapia vs Flujo máximo. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

Tan sólo se observa una tendencia estudiando los tiempos transcurridos desde la radioterapia, siendo algo menor en los que tienen un flujo normal (Fig. 45).

4.2.3.1.2 RESIDUO POSTMICCIONAL

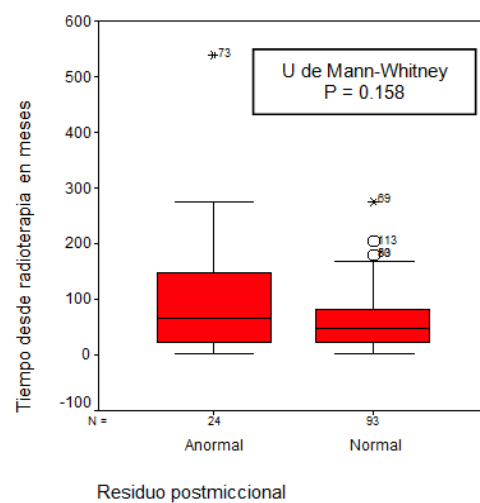


Figura 46. Tiempo desde radioterapia vs residuo postmiccional. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se observan diferencias entre los grupos de pacientes con residuo postmiccional o sin él, en el tiempo transcurrido entre la radioterapia y el estudio urodinámico (Fig. 46).

4.2.3.2 CISTOMANOMETRÍA

4.2.3.2.1 PRIMER DESEO

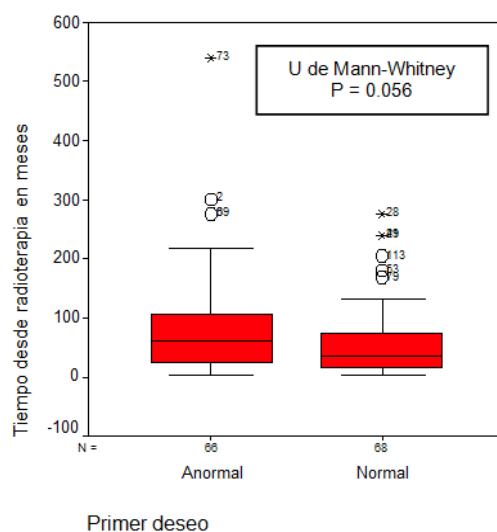


Figura 47. Tiempo desde radioterapia vs Flujo máximo. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

Existe una tendencia, sin llegar a la significación, con el tiempo transcurrido desde la radioterapia, siendo mayor en el grupo de pacientes que presentan un primer deseo anormal (Fig. 47).

4.2.3.2.2 CAPACIDAD VESICAL

No se han encontrado diferencias entre los pacientes con capacidad normal o anormal en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia (Fig. 48).

Análisis Bivariante. Estudio del tiempo transcurrido desde la radioterapia al estudio urodinámico

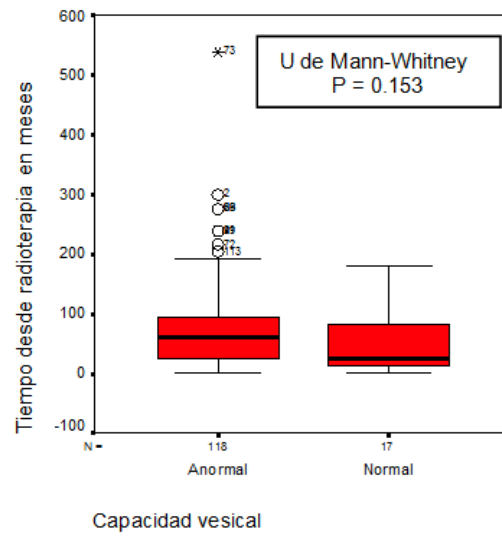


Figura 48. Tiempo desde radioterapia vs Capacidad vesical. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

4.2.3.2.3 PRESIÓN DETRUSOR DE LLENADO

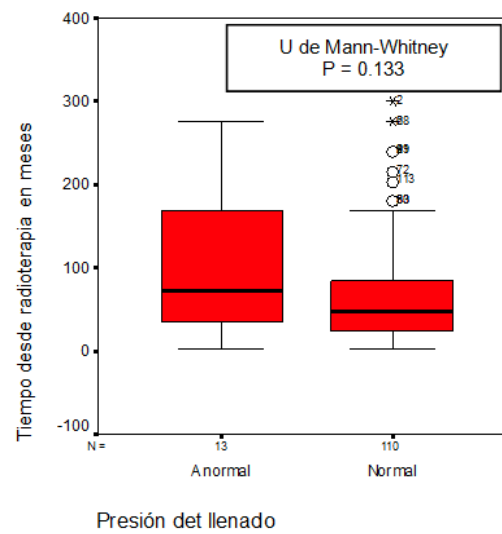


Figura 49. Tiempo desde radiación vs presión del detrusor al llenado. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se encuentran diferencias en los tiempos entre la radioterapia y los pacientes con presión de llenado alterada y los que no la tienen (Fig. 49).

4.2.3.2.4 CONTRACCIONES INVOLUNTARIAS DEL DETRUSOR

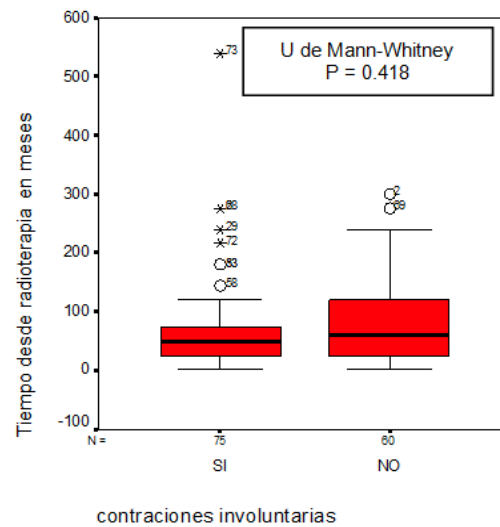


Figura 50. Tiempo desde radioterapia vs contracciones involuntarias. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han encontrado diferencias significativas entre la radioterapia del grupo de pacientes que presentan contracciones involuntarias y los que no las presentan (Fig 50).

4.2.3.3 TEST PRESIÓN DETRUSOR/FLUJO

4.2.3.3.1 URA (VARONES)

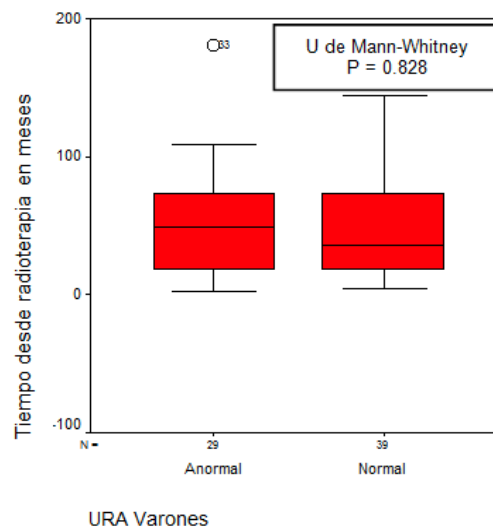


Figura 51. Tiempo desde radioterapia vs URA en varones. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han encontrado diferencias respecto al tiempo desde la radioterapia entre los grupos de pacientes con URA normal y anormal (Figura 51).

4.2.3.3.2 NÚMERO DE ABRAMS Y GRIFFITHS (VARONES)

No se observan diferencias en el tiempo transcurrido desde la administración de la radioterapia entre los grupos con o sin obstrucción del Tracto Urinario Inferior analizados mediante el número de Abrams y Griffiths (Fig. 52).

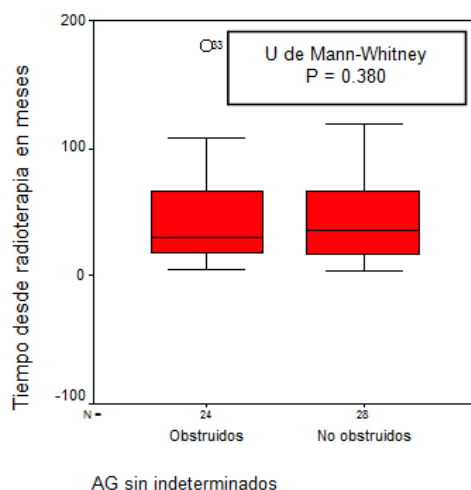


Figura 52. Tiempo desde radioterapia vs Número de Abrams y Griffiths. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

4.2.3.3.3 POTENCIA CONTRÁCTIL WMAX (VARONES)

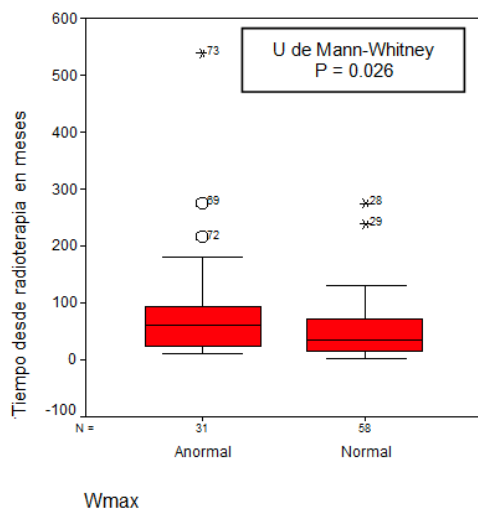


Figura 53. Tiempo desde radioterapia vs Wmax. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

Se observa diferencia entre los grupos con potencia contráctil anormal y normal respecto al tiempo transcurrido desde la radiación. El grupo de pacientes con una

Análisis Bivariante. Estudio del tiempo transcurrido desde la radioterapia al estudio urodinámico

contractilidad normal tienen un promedio de tiempo desde la radioterapia menor que los que pertenecen al grupo de pacientes con contractilidad anómala (Fig. 53).

4.2.3.3.4 CONTRACTILIDAD ISOTÓNICA W80-20

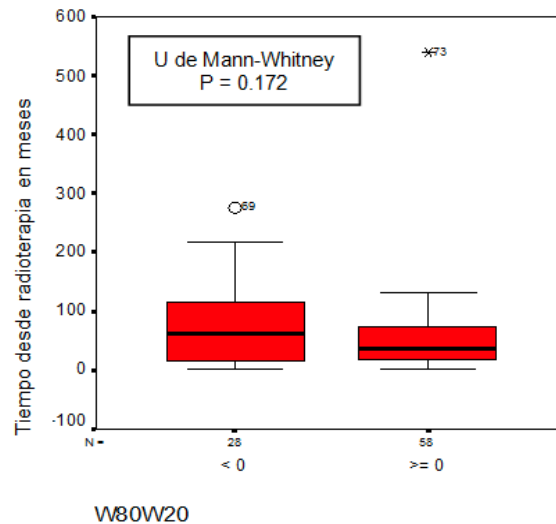


Figura 54. Tiempo desde radiación vs W80-20. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han encontrado diferencias significativas en los tiempos transcurridos desde la radioterapia entre los grupos de pacientes que tienen un W80-20 anormal y los que lo tienen normal (Fig. 54).

4.2.3.4 ELECTROMIOGRAFÍA

4.2.3.4.1 EMG DE SUPERFICIE PERINEAL

4.2.3.4.1.1 CONTROL VOLUNTARIO

No se encuentran diferencias entre los que presentan un control voluntario normal y los que lo tienen ausente o débil, en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia. (Fig. 55)

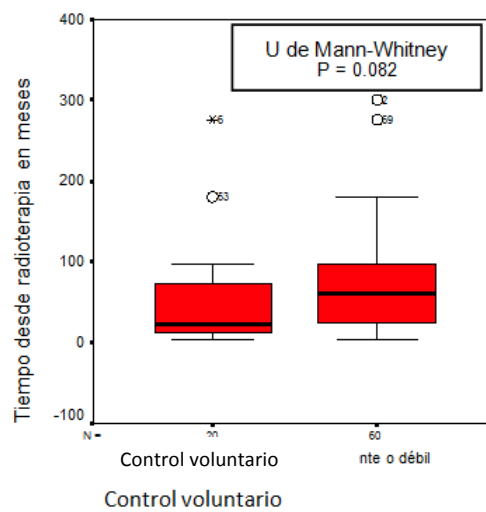


Figura 55. Tiempo desde radioterapia vs control voluntario. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

4.2.3.4.1.2 REFLEJO DE LA TOS

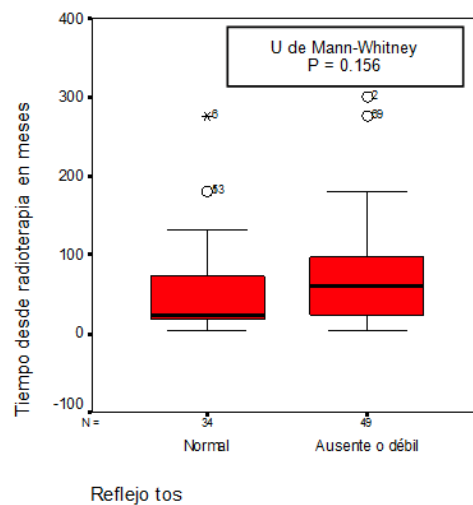


Figura 56. Tiempo desde radioterapia vs reflejo de la tos. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han observado diferencias entre los pacientes con reflejo de la tos normal y los que lo presentan ausente o débil en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia (Fig. 56).

4.2.3.4.1.3 REFLEJO BULBOCAVERNOSO

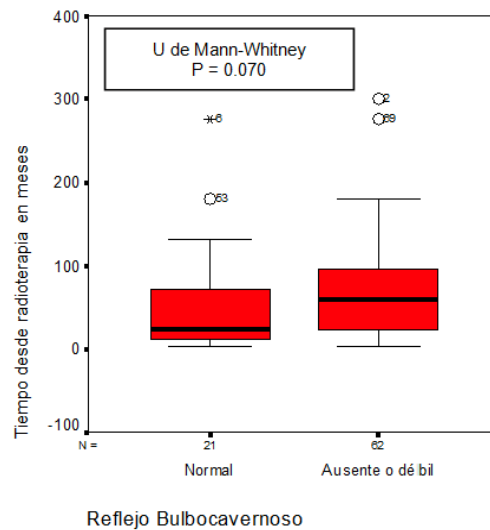


Figura 57. Tiempo desde radioterapia vs reflejo bulbocavernoso. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han observado diferencias entre los pacientes con reflejo bulbocavernoso normal y los que lo presentan ausente o débil en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia (Fig. 57).

4.2.3.4.2 EMG SELECTIVO ESFINTERIANO DE AGUJA

Se han agrupado los hallazgos en denervación y reinervación, atendiendo a la presencia de potenciales de fibrilación y/u ondas positivas (denervación) o bien potenciales polifásicos o de duración y amplitud aumentada (reinervación).

4.2.3.4.2.1 DENERVACIÓN

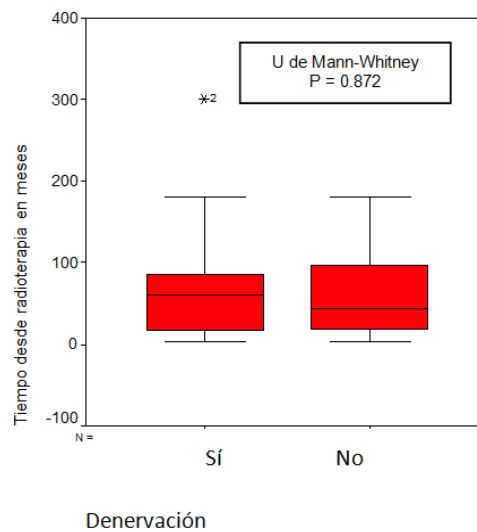


Figura 58. Tiempo desde radioterapia vs denervación. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han encontrado diferencias entre los pacientes con y sin denervación respecto al tiempo transcurrido desde la radioterapia (Fig. 58).

4.2.3.4.2.1 REINERVACIÓN

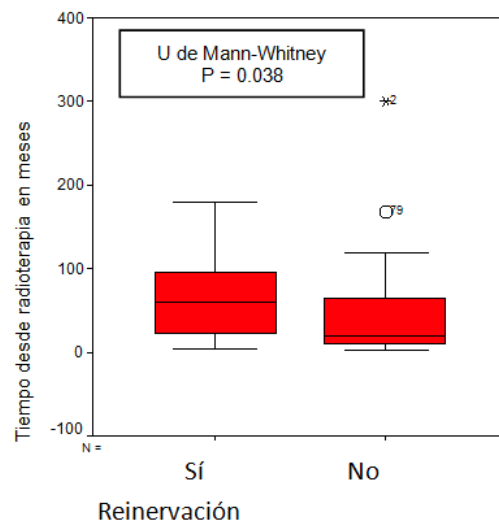


Figura 59. Tiempo desde radiación vs reinervación. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

El test de Mann-Whitney muestra diferencias entre los pacientes que presentan reinervación y los que no, respecto al tiempo transcurrido desde la radiación, presentando un rango promedio mayor los que presentan reinervación (Fig. 59).

4.2.3.4.3 CISTOGRAFÍA

4.2.3.4.3.1 COMPETENCIA CUELLO VESICAL AL LLENADO

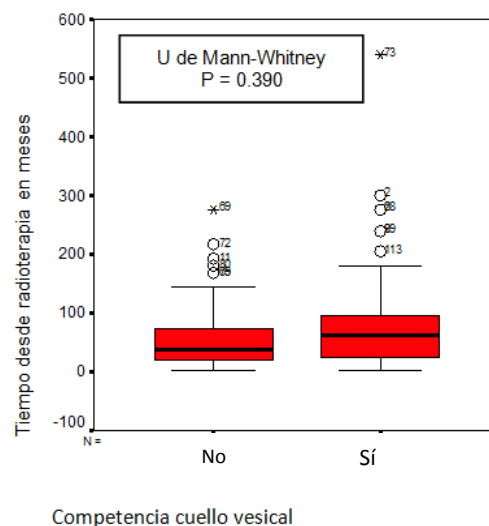


Figura 60. Tiempo desde radioterapia vs apertura cuello vesical al llenado. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se encuentran diferencias respecto al tiempo de radioterapia entre los dos grupos, pacientes con y sin competencia del cuello vesical (Fig. 60).

4.2.3.4.3.2 REFLUJO VÉSICOURETERAL.

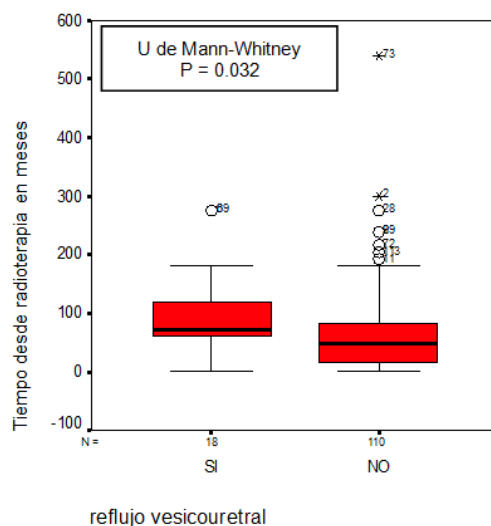


Figura 61. Tiempo desde radioterapia vs reflujo vésico-ureteral. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

Se han observado diferencias entre los pacientes que presentan reflujo y los que no respecto al tiempo transcurrido desde la radioterapia, con un rango promedio mayor en los que presentan reflujo (Fig. 61).

4.2.3.4.3.3 MORFOLOGÍA VESICAL

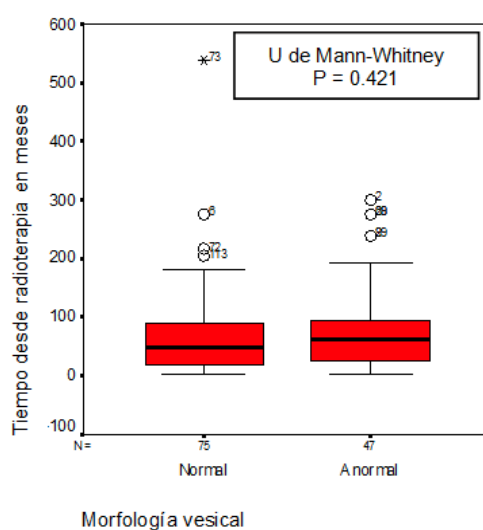


Figura 62. Tiempo desde radioterapia vs morfología vesical. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se observa diferencia entre los pacientes con morfología normal o anormal de la vejiga con respecto transcurrido desde la radioterapia (Fig. 62).

4.2.3.4.3.4 INCONTINENCIA URINARIA A LA TOS

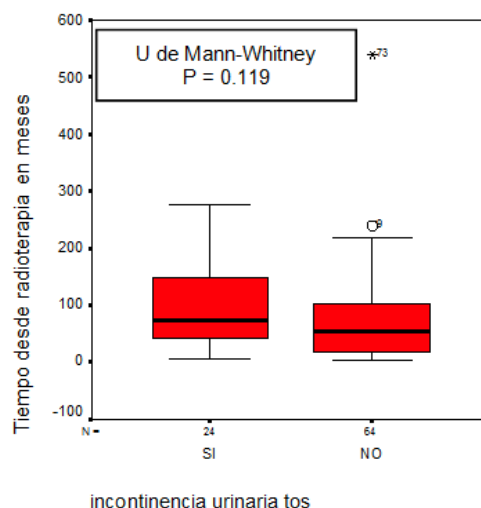


Figura 63. Tiempo desde radioterapia vs incontinencia urinaria con la tos. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se observan diferencias entre el grupo de pacientes que tienen incontinencia con la tos evidenciada en la cistografía y los que no la presentan en cuanto al tiempo desde radioterapia (Fig. 63).

4.2.3.4.3.5 APERTURA DE CUELLO MICCIONAL

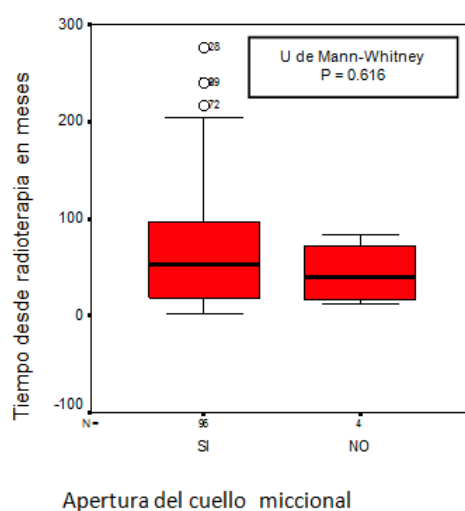


Figura 64. Tiempo desde radioterapia vs apertura normal del cuello vesical durante la micción. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se han encontrado diferencias entre los grupos de pacientes con apertura miccional normal del cuello y los que no tienen una apertura normal del cuello vesical, con respecto al tiempo transcurrido desde la aplicación de la radioterapia (Fig. 64).

4.2.3.4.3.6 ESTENOSIS URETRAL

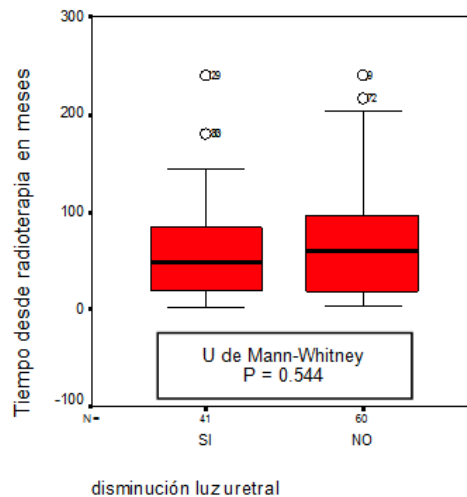


Figura 65. Tiempo desde radioterapia vs disminución de la luz uretral. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

No se encuentran diferencias significativas entre el grupo de pacientes que presentan disminución de la luz uretral y los que no respecto al tiempo de radioterapia, durante la micción (Fig. 65).

4.2.3.4.3.7 LOCALIZACIÓN DE LA ESTENOSIS

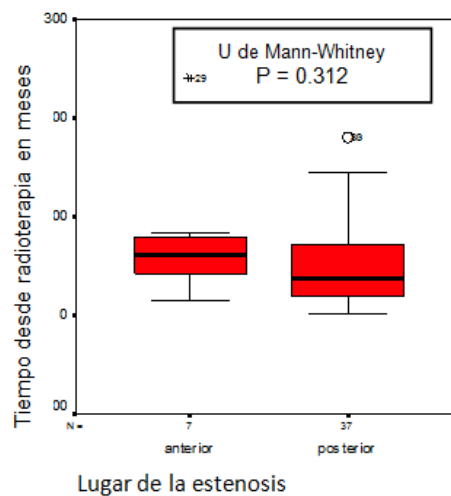


Figura 66. Tiempo desde radioterapia vs localización de la estenosis. Diagrama de caja y Test de Mann-Whitney

Análisis Bivariante. Estudio del tiempo transcurrido desde la radioterapia al estudio urodinámico

No se han encontrado diferencias entre el grupo de pacientes con estenosis de uretra anterior y posterior con respecto al tiempo transcurrido desde la radiación (Fig. 66).

4.2.4 COMPARATIVO VARONES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA/VARONES NO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA

Dado que el grupo de control con el que contamos está constituido por varones en su totalidad y debido a las diferencias del Tracto Urinario Inferior en el varón y la mujer, se ha optado por comparar el grupo de varones sometidos a radioterapia únicamente, excluyendo las mujeres en este estudio bivariante.

4.2.4.1 VOLUMEN PROSTÁTICO

Como se puede observar en la Tabla 50, hay una diferencia en el volumen prostático entre los pacientes sometidos a radioterapia y no sometidos a radioterapia, presentando estos últimos un volumen prostático mayor que los primeros, siendo por tanto, la radioterapia un factor de protección con respecto a tener el volumen prostático mayor, tanto por categorías simples como agrupando la I y la II.

Variables Volumen prostático		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
	0	40	58.8	7	8	<0.001 ¹	1		
	I	21	30.9	47	54		0.08	0.03	0.20
	II	7	10.3	33	37.9		0.04	0.01	0.12
	0	40	58.8	7	8	<0.001 ¹	0.06	0.02	0.15
	I y II	28	41.2	80	92.0				

¹ Test de Chi-Cuadrado.

Tabla 50. Comparación volumen prostático radioterapia vs no radioterapia

4.2.4.2 FLUJOMETRÍA Y RESIDUO POSTMICCIONAL.

Variables		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	% colum	Recuento	% colum			Inferior	Superior
Flujo máximo	<15 (anormal)	61	72.6	77	82.8	0.103 ¹	0.551	0.27	1.13
	>15 (normal)	23	27.4	16	17.2				
Residuo postmic.	>50 (anormal)	16	19.0	39	41.9	0.001 ¹	0.326	0.16	0.64
	<50 (normal)	68	81.0	54	58.1				

¹Chi-Cuadrado.

Tabla 51. Comparación volumen prostático radioterapia vs no radioterapia

En el estudio de la flujometría, mostrados en la Tabla 51, se puede observar que no hay una diferencia significativa entre los varones sometidos y no sometidos a radioterapia en cuanto al flujo miccional máximo, estando disminuido en ambos casos. En cambio, con respecto al residuo postmiccional, encontramos que en los varones sometidos a radioterapia, sólo el 19 % presenta un residuo anómalo, frente al 41,9 % de los no sometidos a radioterapia. Como se puede ver, en este caso la radioterapia, con una OR = 0,326, se comporta como un factor protector frente a la presencia de residuo postmiccional, o lo que es más exacto, pertenecer al grupo de sometidos a radioterapia disminuye la probabilidad de presentar un residuo postmiccional anómalo.

4.2.4.3 CISTOMANOMETRÍA

En la Tabla 52 se muestran los resultados de las variables cistomanométricas objeto de estudio en este trabajo.

Variables		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
EUD		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
Primer deseo	0-100 (anormal)	49	51.0	38	38.4	0.075 ¹	1.67	0.95	2.96
	>100 (normal)	47	49.0	61	61.6				
Capacidad vesical	0-300 (anormal)	82	85.4	73	73.7	0.043 ¹	2.09	1.01	4.29
	>=300 (normal)	14	14.6	26	26.3				
P Det al llenado	>=30 (anormal)	9	10.1	0	0	0.001 ²	NC	NC	NC
	<30 (normal)	80	89.9	99	100				
Contracciones involuntarias	Sí	56	58.3	49	50	0.244 ¹	1.40	0.79	2.47
	No	40	41.7	49	50				

¹Chi-Cuadrado. ² Test de Fisher.

Tabla 52. Comparación volumen prostático radioterapia vs no radioterapia

Aunque un primer deseo miccional precoz es más frecuente entre los pacientes sometidos a radioterapia, no llega a tener significación estadística.

La capacidad vesical está disminuida en el 85,4 % de los pacientes sometidos a radioterapia frente al 73,7 % de los no sometidos a radioterapia. En este caso se obtiene una P = 0,043, es clínicamente relevante, con una OR cruda = 2,086, presentando por tanto el doble de posibilidad de tener los pacientes varones sometidos a radioterapia la capacidad vesical disminuida que los no sometidos a radioterapia.

Con respecto a la Presión del detrusor al llenado, en los pacientes sometidos a radioterapia, aunque sólo el 10,1 % de los mismos presentaban una presión mayor de 30

Análisis Bivariante. Estudio comparativo varones sometidos a radioterapia/no sometidos a radioterapia

cm H₂O, indicando una disminución de la acomodación, dado que ninguno de los hombres no sometidos a radioterapia tenían alteración de la PDet al llenado, la diferencia es altamente significativa, con una $p = 0,001$. No se ha podido en este caso calcular la OR por existir una casilla con valor 0.

En cambio, con respecto a las contracciones involuntarias del detrusor no se han encontrado diferencias entre ambos grupos, estando presente en aproximadamente la mitad de los casos.

4.2.4.4 TEST PDET/FLUJO

En la Tabla 53 se presentan los resultados del comparativo entre varones sometidos a radioterapia y no sometidos a radioterapia, estudiando los parámetros recogidos del test pdet/flujo.

Variables Test pdet/flujo		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
URA varones	>39 (anormal)	21	29.6	53	66.3	<0.001 ¹	0.214	0.107	0.426
	<=39 (normal)	50	70.4	27	33.7				
Abrams y Griffiths	<=20(no obstruido)	29	40.3	4	5.1	<0.001 ²	1	-	-
	20-39 (indeterminado)	17	23.6	10	12.7		0.234	0.064	0.865
	>=40 (obstruido)	26	36.1	65	82.3		0.055	0.018	0.173
Wmax	<10 (anormal)	25	34.2	19	23.8	0.152 ¹	1.672	0.825	3.389
	>=10 (normal)	48	65.8	61	76.3				
W 80-20	<0 (anormal)	22	33.8	45	60	0.002 ¹	0.341	0.171	0.681
	>=0 (normal)	43	66.2	30	40				

¹Chi-Cuadrado ²Test de verosimilitud

Tabla 53. Comparación variables del test pdet/flujo radioterapia vs no radioterapia

En este caso, al tratarse de varones, podemos evaluar tanto el parámetro de resistencia uretral URA como el Número de Abrams y Griffiths.

Existe una diferencia significativa entre los varones sometidos y no sometidos a radioterapia en el parámetro URA, observando que tan sólo el 29,6 % de los pacientes sometidos a radioterapia lo tiene elevado, frente a un 66,3 % de los pacientes no sometidos a radioterapia, con una $p < 0,001$. La OR cruda de 0,21 nos muestra que la radioterapia se comporta como un factor de protección frente a la elevación del URA.

En el caso del Número de Abrams y Griffiths, también encontramos diferencias entre sometidos a radioterapia vs no radioterapia significativas, con una $p < 0,001$. El 40,3 % de los pacientes sometidos a radioterapia no están obstruidos, frente al 36,1 % que sí lo están. En cambio, los pacientes no sometidos a radioterapia están obstruidos en el 82,3 % de los casos. Tomando como referencia la ausencia de obstrucción, se obtienen OR protectoras, tanto para la zona indeterminada como para la obstrucción en los pacientes sometidos a radioterapia.

Es curioso el hecho de que la potencia contráctil del detrusor (Fig. 67) medida por el parámetro Wmax no presenta diferencias significativas entre los dos grupos. En

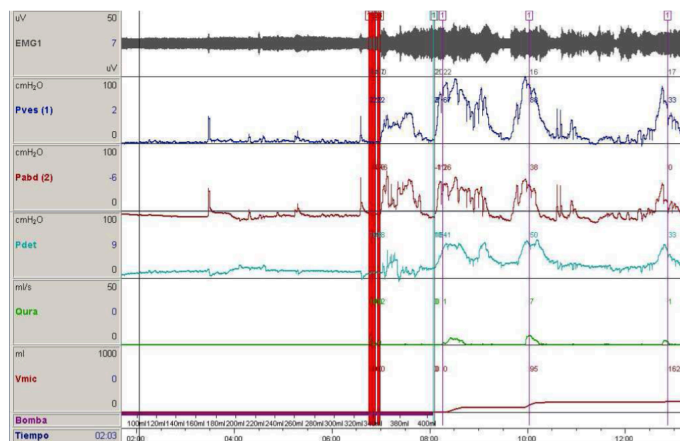


Figura 67. Estudio urodinámico. Afectación contráctil del detrusor.
Utilización de prensa abdominal con escasa contracción del detrusor.

cambio, en el W80-20, sí se encuentran diferencias significativas, con una $p = 0,002$, presentando los pacientes no sometidos a radioterapia un 60 % de casos con este parámetro anormal, frente a un 33,8 % en los sometidos a radioterapia. Así, en nuestro

Análisis Bivariante. Estudio comparativo varones sometidos a radioterapia/no sometidos a radioterapia

estudio, no se encuentra afectación de la contractilidad del detrusor, en los pacientes sometidos a radioterapia.

4.2.4.5 ELECTROMIOGRAFÍA

4.2.4.5.1 EMG DE SUPERFICIE PERINEAL

En la Tabla 54 se recogen los resultados comparativos de la EMG de superficie perineal.

EMG superficie		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Superior	Inferior
Control vol de esfínter	No	53	74.6	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	Sí	18	25.4	97	100				
Reflejo tos	No	29	39.7	1	1	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	Sí	44	60.3	96	99.0				
R. Bulbo-cavernoso	No	18	24.7	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	Sí	55	75.3	97	100				

¹Chi-Cuadrado.

Tabla 54. Comparación variables de la EMG de superficie radioterapia vs no radioterapia

En los tres estudios valorados (control voluntario del esfínter, reflejo de la tos y el reflejo bulbocavernoso), encontramos diferencias significativas, debido a que en ningún paciente no sometido a radioterapia se han encontrado alteraciones, salvo en un caso de alteración del reflejo de la tos en un paciente no sometido a radioterapia. La afectación es mayor en el grupo de pacientes sometidos a radioterapia. No se pueden calcular las OR por haber valores nulos en algunas de las casillas.

4.2.4.5.2 EMG SELECTIVO ESFINTERIANO DE AGUJA

EMG aguja		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Superior	Inferior
Incremento amplitud y/o duración	Sí	7	11.9	0	0	0.001 ²	NC	NC	NC
	No	52	88.1	97	100				
Morfología normal	Sí	57	95	97	100	0.054 ²	NC	NC	NC
	No	3	5	0	0				
Morfología polifásica	Sí	45	75	2	2.2	<0.001 ¹	136.5	29.913	622.879
	No	15	25	91	97.8				
Potenciales de fibrilación	Sí	18	30	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	No	42	70	97	100				
Ondas positivas	Sí	14	24.6	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	No	43	75.4	97	100				

¹Chi-Cuadrado. ² Test de Fisher.

Tabla 55. Comparación variables de la EMG selectiva de aguja radioterapia vs no radioterapia

La morfología normal de los potenciales de acción están en el límite de la significación, con una $p = 0,054$, aunque clínicamente puede ser relevante o mostrar una tendencia, ya que todos los pacientes no sometidos a radioterapia mostraban una morfología de potenciales de acción normal.

En el resto de parámetros analizados, tanto de denervación como de reinervación se observan diferencias significativas entre pacientes sometidos y no sometidos a radioterapia, encontrando que todos los pacientes que presentan este tipo de alteración han recibido radioterapia. Los resultados se muestran en la Tabla 55.

4.2.4.5.3 CISTOGRAFÍA

Los resultados se muestran en la Tabla 56

Variable cistografía		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	%	Recuento	%			Inferior	Superior
Competencia cuello vesical al llenado	No	39	44.8	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	Sí	48	55.2	94	100				
Reflujo VU	Sí	12	13	4	4.2	0.029 ¹	3.450	1.07	11.12
	No	80	87	92	95.8				
Morfología vesical	Irregular	42	48.3	45	46.9	0.850 ¹	1.058	0.59	1.89
	Lisa/uniforme	45	51.7	51	53.1				
Incontinencia urinaria tos	Sí	8	14.8	3	3.1	0.018 ²	5.391	1.37	21.28
	No	46	85.2	93	96.9				
Apertura de cuello	Anormal	2	2.9	17	17.9	0.003 ²	0.135	0.03	0.60
	Normal	68	97.1	78	82.1				
Disminución luz uretral	Sí	40	54.1	76	78.4	0.001 ¹	0.325	0.17	0.63
	No	34	45.9	21	21.6				
Localización estenosis	Anterior	6	14	2	2.6	0.023 ²	6.162	1.19	32.02
	Posterior	37	86	76	97.4				

¹Chi-Cuadrado. ² Test de Fisher.

Tabla 56. Comparación variables de la cistografía radioterapia vs no radioterapia

No se encuentran diferencias entre los dos grupos respecto a la morfología vesical, siendo ésta irregular en aproximadamente la mitad de los pacientes de ambos grupos.

La incompetencia del cuello vesical al llenado se encuentra únicamente en los pacientes sometidos a radioterapia. En cuanto a su apertura miccional, es más frecuentemente anormal entre los pacientes no sometidos a radioterapia, con una frecuencia del 17,9 % frente al 2,9 % entre los sometidos a radioterapia. Esto supone

Análisis Bivariante. Estudio comparativo varones sometidos a radioterapia/no sometidos a radioterapia

que los pacientes que pertenecen al grupo de pacientes sometidos a radioterapia, tienen menos probabilidades de tener una apertura miccional anormal del cuello vesical que los no sometidos a radioterapia.

La incontinencia urinaria a la tos es más frecuente entre los pacientes sometidos a radioterapia que en los no sometidos a radioterapia, aunque tan sólo se presenta en el 14,8 % de los mismos. La radioterapia representa un factor de riesgo para este tipo de incontinencia con una OR de 5,391.

También se observan diferencias significativas en cuanto al reflujo vésicoureteral. Así, en los pacientes sometidos a radioterapia encontramos reflujo en el 13 % de los casos frente a un 4,2% en los no sometidos a radioterapia, multiplicando por 3,45 el riesgo de padecer reflujo el hecho de pertenecer al grupo de los pacientes sometidos a radioterapia.

Se encuentra estenosis uretral en el 54,1 % de los pacientes sometidos a radioterapia frente al 78% de los no sometidos a radioterapia, siendo un factor de protección el hecho de haber sido radiado, si bien la mayoría de las estenosis corresponden a la uretra prostática en este grupo. Las estenosis de uretra anterior son más frecuentes en los pacientes radiados.

RESULTADOS

Análisis Bivariante. Estudio comparativo varones sometidos a radioterapia/no sometidos a radioterapia

4.2.4.5.4 DIAGNÓSTICOS URODINÁMICOS

Variables diagnósticos urodinámicos		Radioterapia		No radioterapia		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%			Inferior	Superior
Vejiga neurógena MI S1-s4	Si	54	78.3	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	No	15	21.7	99	100				
IUE urodinámica	Si	13	15.1	2	2	0.001 ¹	8.64	1.89	39.46
	No	73	84.9	97	98				
Afectación contractilidad	Si	50	55.6	62	62.6	0.32 ¹	0.75	0.42	1.33
	No	40	44.4	37	37.4				
Detrusor acontráctil	Si	9	9.9	4	4	0.111 ¹	2.61	0.77	8.78
	No	82	90.1	95	96				
Hiperactividad detrusor	Si	55	60.4	49	49.5	0.130 ¹	1.56	0.88	2.77
	No	36	39.6	50	50.5				
Obstrucción TUI	Si	32	35.2	83	84.7	<0.001 ¹	0.10	0.05	0.20
	No	59	64.8	15	15.3				
Flujo disminuido	Si	68	75.6	95	96	<0.001 ¹	0.13	0.04	0.39
	No	22	24.4	4	4				
Acomodación disminuida	Si	7	8	1	1	0.027 ¹	8.47	1.02	70.27
	No	81	92	98	99				
Denervación	Si	17	29.8	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	No	40	70.2	99	100				
Reinervación	Si	42	73.7	0	0	<0.001 ¹	NC	NC	NC
	No	15	26.3	99	100				
Residuo postmiccional	Si	27	37.5	44	44.9	0.334 ¹	0.736	0.396	1.371
	No	45	62.5	54	55.1				
Micción con prensa abdominal	Si	58	61.1	79	83.2	0.001 ¹	0.32	0.161	0.62
	No	37	38.9	16	16.8				

¹Chi-Cuadrado

Tabla 57. Comparación variables del diagnóstico urodinámico radioterapia vs no radioterapia

Análisis Bivariante. Estudio comparativo varones sometidos a radioterapia/no sometidos a radioterapia

En la Tabla 57 se muestran los resultados del comparativo. Se ha desarrollado una vejiga neurógena S2-S4 en el 78,3 % de los pacientes sometidos vs ninguna en el grupo de los no sometidos a radioterapia, con una $p < 0,001$. No se ha podido calcular el OR por haber casillas con ningún individuo.

La incontinencia urinaria de esfuerzo se encuentra en el 15,1 % de los pacientes sometidos a radioterapia, siendo más de 8 veces más frecuente que en los no sometidos a radioterapia.

No se encuentran diferencias significativas en la contractilidad del detrusor ni en la hiperactividad del mismo.

Existe más obstrucción del Tracto Urinario Inferior, con el 84,7 % de los casos en el grupo de los no sometidos a radioterapia, frente al 35,2 % en los sometidos a radioterapia. En este sentido, existe también un flujo disminuido en el 96 % de los pacientes no sometidos a radioterapia, frente a un 68 % de los sometidos a radioterapia.

Existe una probabilidad mayor de presentar una acomodación vesical disminuida entre los pacientes radiados que en los no radiados, con una OR de 8,46.

Tanto la denervación como la reinervación esfinteriana son exclusivos de los pacientes sometidos a radioterapia.

Los pacientes no sometidos a radioterapia utilizan más la prensa abdominal que los no radiados.

4.3 ESTUDIO MULTIVARIANTE

Antes de acometer el modelo multivariante, se realizó un análisis exploratorio incluyendo pacientes varones sometidos y no sometidos a radioterapia. Se han seleccionado las variables que pudieran ser confusoras y las que en la literatura se ha encontrado que puedan influir en los resultados.

Por otra parte, se han agrupado, según los criterios de normalidad establecidos y mostrados en material y métodos, varias variables para dar una visión de conjunto sobre las fases de llenado y vaciado de la fisiología vesical, creando por tanto variables nuevas.

Para dar como normal un estudio, deben ser normales todas y cada una de las variables mostradas en la tablas de criterios de normalidad.

Se han incluido la edad, el tamaño prostático, la radioterapia, la cirugía radical, haber desarrollado una vejiga neurógena, haber sido sometido a cirugía prostática benigna, la existencia de estenosis uretral y la micción con prensa abdominal.

4.3.1 ANÁLISIS EXPLORATORIO

4.3.1.2 FLUJOMETRÍA

Se ha agrupado tanto el Flujo máximo (Q max) como el residuo postmiccional en el criterio de normalidad.

Los resultados se muestran en la Tabla 58.

Como se puede observar, la edad, la preexistencia de cirugía radical, la cirugía de la HBP ni la micción con prensa, son factores de riesgo para tener una flujometría anómala.

En cambio, el haber sido sometido a radiación pélvica y el tamaño prostático sí muestran diferencias significativas. El 74,3 % de los pacientes que pertenecen al grupo de radioterapia presentan anomalías en la misma, frente a un 87,9 % en los no sometidos a radioterapia, con un p valor de 0.024 y menos de la mitad de probabilidades de presentar una flujometría alterada los pacientes sometidos a radioterapia que los no

RESULTADOS

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

sometidos a radioterapia. También el tamaño prostático presenta diferencias significativas, en este caso como factor de riesgo, al presentar una OR de 4 en los tamaños prostáticos mayores. A mayor tamaño prostático mayor probabilidad de presentar una flujometría alterada.

Flujometría		Anormal		Normal		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	% fias	Recuento	% filas			Superior	Inferior
Edad	> 80	6	85.7	1	14.3	0,944 ¹	1,09	0,47	2,55
	66 - 80	87	82.1	19	17.9		1,43	0,15	13,24
	51 - 60	42	80.8	10	19.2		1		
Grupo Radioterapia	Radioterapia	55	74.3	19	25.7	0.024 ¹	0.398	0.18	0.90
	No radioterapia	80	87.9	11	12.1				
Cirugía radical	Sí	12	60	8	40	0.086 ¹	0.384	0.13	1.17
	No	43	79.6	11	20.4				
Próstata	Grado II	34	87.2	5	12.8	0.004 ¹	4,371	1,58	12,08
	Grado I	51	87.9	7	12.1		4,080	1,31	12,71
	Grado 0	25	62.5	15	37.5		1		
Vejiga neurógena	Sí	31	75.6	10	24.4	0.055 ¹	0.409	0.16	1.04
	No	91	88.4	12	11.6				
Cirugía HBP	Anterior a radioterapia	7	87.5	1	12.5	0.312 ¹	3.500	0.28	43.16
	Posterior a radioterapia	6	66.7	3	33.3				
Micción con prensa	Sí	3	60	2	40	0.220 ¹	0.333	0.05	2.09
	No	126	81.8	28	18.2				

¹Chi-Cuadrado.

Tabla 58. Análisis exploratorio de la variable flujometría en varones sometidos y no sometidos a radioterapia.

RESULTADOS

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

4.3.1.2 RESIDUO

En la Tabla 59 se muestran los resultados de la variable residuo postmiccional, considerándolo patológico > 50 ml.

Residuo postmiccional		Anormal		Normal		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	% filas	Recuento	% filas			Superior	Inferior
Edad	> 80	6	85.7	1	14.3	0.005 ¹	NC	NC	NC
	66 - 80	33	31.1	73	68.9				
	51 - 60	13	25	39	75				
Edad	66-80	33	31.1	73	68.9	0.425	1.36	0.64	2.87
	51-65	13	25	39	75				
Grupo Radioterapia	Radioterapia	14	18.9	60	81.1	0.002 ¹	0.32	0.16	0.67
	No radioterapia	38	41.8	53	58.2				
Cirugía radical	Si	3	15	17	85	0.000 ²	0.69	0.17	2.78
	No	11	20.4	43	79.6				
Próstata	Grado II	17	43.6	22	56.4	0.080 ¹	NC	NC	NC
	Grado I	19	32.8	39	67.2				
	Grado 0	8	20	32	80				
Próstata	Grado I-II	36	37.1	61	62.9	0.951 ¹	2.361	0.982	5.677
	Grado 0	8	20	32	80				
Vejiga neurogena	Si	5	12.2	36	87.8	0.001 ¹	0.20	0.07	0.56
	No	42	40.8	61	59.2				
Cirugía HBP	Anterior radioterapia	3	37.5	5	62.5	0.290 ¹	4.80	0.38	59.89
	Posterior radioterapia	1	11.1	8	88.9				
Micción con prensa	Si	0	0	5	100	0.124 ¹	NC	NC	NC
	No	50	32.5	104	67.5				
Estenosis uretral	Si	39	33.3	78	66.7	0.132	2.68	0.79	5.49
	No	6	19.3	25	80.7				

¹Chi-Cuadrado. ²Test de Fisher. ³Test de verosimilitud.

Tabla 59. Residuo postmiccional. Análisis exploratorio varones radioterapia vs no radioterapia.

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

Se puede observar en la tabla 59 que la edad, en el caso de estratificarla en tres grupos, es significativa como factor de riesgo para un residuo patológico, únicamente en el grupo de mayores de 80 años.

El hecho de haber sido sometido el paciente a cirugía radical o bien a cirugía de HBP no tiene significación. En este caso, el tamaño prostático tampoco es un factor predictor, como tampoco lo son la estenosis uretral o la micción con prensa.

Los pacientes sometidos a radioterapia sí presentan significación estadística, con una $p = 0,002$ y siendo un factor de protección, ya que el 18,9 % de los pacientes sometidos a radioterapia presentan residuo, frente a un 41,8 % de los no sometidos a radioterapia.

RESULTADOS

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

4.3.1.3 CISTOMANOMETRÍA

Los criterios de normalidad son los descritos en el capítulo de pacientes y métodos. Los resultados se muestran en la Tabla 60.

Cistomanometría		Anormal		Normal		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	% filas	Recuento	% filas			Superior	Inferior
Edad	> 80	8	88.9	1	11.1	0.302 ²	1.85	0.82	4.18
	66 - 80	98	86	16	14		2.42	0.28	21.17
	51 - 60	43	76.8	13	23.2		1		
Edad	66-80	98	86	16	14	0.135 ¹	1.85	0.82	4.18
	51-65	61	79.2	16	20.8				
Grupo Radioterapia	Radioterapia	74	90.2	8	9.8	0.021 ¹	2.71	1.14	6.48
	No radioterapia	75	77.3	22	22.7				
Cirugía radical	Si	20	87	3	13	0.531 ¹	0.62	0.13	2.82
	No	54	91.5	5	8.5				
Próstata	Grado II	29	74.4	10	25.6	0.219 ³	0.55	0.18	1.69
	Grado I	53	81.5	12	18.5		0.36	0.11	1.17
	Grado 0	40	88.9	5	11.1		1		
Próstata	Grado I-II	82	78.8	22	21.2	0.144 ¹	0.47	0.16	1.32
	Grado 0	40	88.9	5	11.1				
Vejiga neurógena	Si	41	87.2	6	12.8	0.278 ¹	1.71	0.64	4.53
	No	88	80	22	20				
Cirugía HBP	Anterior a radioterapia	7	77.8	2	22.2	0.115 ¹	NC	NC	NC
	Posterior a radioterapia	10	100	0	0				
Micción con prensa	Si	5	100	0	0	0.299 ¹	NC	NC	NC
	No	138	82.1	30	17.9				
Estenosis uretral	Si	100	82	22	18	0.850 ¹	0.909	0.338	2.448
	No	30	83.3	6	16.7				

¹Chi-Cuadrado. ²Test de Fisher.

Tabla 60. Análisis exploratorio de la variable cistomanometría en varones sometidos y no sometidos a radioterapia.

No se observan diferencias entre los pacientes con cistomanometría anormal y normal con respecto a las variables edad, cirugía radical, tamaño prostático, desarrollo de una vejiga neurógena, cirugía de la hiperplasia benigna de próstata, el desarrollo de micción con prensa abdominal, o la existencia de una estenosis uretral. Únicamente en este apartado aparece con una significación con relevación clínica, el hecho de haber sido sometido a radioterapia pélvica, con una $p = 0,021$, presentando 2,71 veces más posibilidades de tener una cistomanometría anómala entre los radiados (90,2 %), frente a una (77,3%) en los no radiados.

4.3.1.3 TEST PDET/FLUJO

Los criterios de normalidad son los consignados en el capítulo de pacientes y métodos.

Los resultados del test pdet/flujo los vemos reflejados en la Tabla 61 en el análisis exploratorio de los pacientes varones sometidos y no sometidos a radioterapia.

Podemos observar que no existen diferencias entre los pacientes con el test pdet/flujo anormal y normal con respecto a la edad, cirugía radical previa o cirugía por patología prostática benigna, el presentar estenosis uretral, ni la utilización de prensa abdominal en la micción.

La radioterapia se podría considerar un factor de protección para tener un test presión detrusor/flujo normal, con una $p < 0,001$, ya que el 78.8 % de los sometidos a radioterapia tienen este test alterado, frente al 97,4 % de los no radiados, con una OR de 0.09.

Respecto al tamaño prostático, el 25 % de los pacientes con un volumen prostático de 0 tienen un estudio normal, frente a tan sólo un 2,9 % de los que tienen un volumen prostático de II con una p valor de 0.005 y una OR de 0.22.

Aquellos pacientes que desarrollan un diagnóstico urodinámico de vejiga neurógena, tienen menos posibilidades de tener un test de pdet/flujo anormal, con una $p = 0,006$.

RESULTADOS

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

Test pdet/flujo		Anormal		Normal		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	% filas	Recuento	% filas			Superior	Inferior
Edad	> 80	7	100	0	0	0,181 ¹	NC	NC	NC
	66 - 80	78	85.7	13	14.3				
	51 - 65	43	93.5	3	6.5				
Edad 2 categorías	66 - 80	90	86.5	14	13.5	0.288 ¹	0.536	0.167	1.718
	51 - 65	48	92.3	4	7.7				
Grupo Radioterapia	Radioterapia	52	78.8	14	21.2	< 0,001 ¹	0.098	0.021	0.448
	No radioterapia	76	97.4	2	2.6				
Cirugía radical	Sí	13	72.2	5	27.8	0,503	0,600	0,170	2,117
	No	39	81.2	9	18.8				
Próstata	Grado II	34	97.1	1	2.9	0,013 ¹	3,133	0,952	10,313
	Grado I	47	90.4	5	9.6		11,33	1,351	95,070
	Grado 0	27	75	9	25		1		
Vejiga neurógena	Sí	32	80	8	20	0,006 ¹	0,193	0,054	0,685
	No	83	95.4	4	4.6				
Cirugía HBP	Anterior	6	75	2	25	0,473 ²	NC	NC	NC
	Posterior	6	100	0	0				
Micción con prensa	Sí	1	50	1	50	0,070 ¹	0,113	0,007	1,906
	No	124	89.8	14	10.2				
Estenosis uretral	Sí	96	92.3	8	7.7	0.094 ¹	2.727	0.814	9.142
	No	22	81.5	5	18.5				

¹Chi-Cuadrado. ²Test de Fisher.

Tabla 61. Análisis exploratorio de la variable test presión detrusor/flujo en varones sometidos y no sometidos a radioterapia.

RESULTADOS

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

4.3.1.3 ELECTROMIOGRAFÍA SELECTIVA ESFINTERIANA DE AGUJA

Los criterios de normalidad son los mostrados en el capítulo de material y métodos.

En la Tabla 62 se resumen los resultados obtenidos.

EMG aguja selectiva		Anormal		Normal		P	OR Cruda	IC al 95%	
		Recuento	% filas	Recuento	% filas			Superior	Inferior
Edad	> 80	7	14.3	42	85.7	< 0,001 ³	5,49	2,23	13,51
	66 - 80	43	47.8	47	52.2		1	0,10	9,61
	51 - 60	7	14.3	42	85.7		1		
Edad	66-80	50	51.5	47	48.5	0.002 ¹	2.98	1.46	6.07
	51-65	15	26.3	42	73.7				
Grupo Radioterapia	Radioterapia	46	90.2	5	9.8	<0,001 ¹	165,60	45,61	601,28
	No radioterapia	5	5.3	90	94.7				
Cirugía radical	Si	13	92.9	1	7.1	0,694 ¹	1,58	0,16	15,46
	No	33	89.2	4	10.8				
Próstata	Grado II	4	11.1	32	88.9	<0,001 ³	0,09	0,03	0,25
	Grado I	14	23.7	45	76.3		0,04	0,01	0,14
	Grado 0	24	77.4	7	22.6		1		
Vejiga neurógena	Si	41	95.3	2	4.7	<0,001 ¹	235,75	47,95	1159,07
	No	8	8	92	92				
Cirugía HBP	Anterior a radioterapia	3	75	1	25	0,350 ¹			
	Posterior a radioterapia	3	100	0	0				
Micción con prensa	Si	1	25	3	75	0,713 ¹	0,65	0,07	6,45
	No	47	33.8	92	66.2				
Estenosis uretral	Si	30	29.1	73	70.9	0.083 ¹	0.49	0.22	1.10
	No	15	45.5	18	54.5				

¹Chi-Cuadrado. ²Test de Fisher. ³Test de verosimilitud.

Tabla 62. Análisis exploratorio de la variable electromiografía selectiva esfinteriana de aguja en varones sometidos y no sometidos a radioterapia

Estudio multivariante. Análisis exploratorio.

En este apartado encontramos que: ni la cirugía radical previa, ni la cirugía de la Hiperplasia Benigna de Próstata, ni la micción con prensa, ni el haber desarrollado una estenosis uretral, son factores de riesgo para tener una EMG de aguja selectiva del esfínter anormal.

En este caso, la edad sí supone un factor de riesgo, con una $p < 0,001$ y es mayor con las edades más avanzadas, teniendo una probabilidad más de 5 veces mayor por encima de los 80 años.

El pertenecer al grupo de radioterapia, presenta una probabilidad 165 mayor para tener una alteración del EMG selectivo que si el paciente pertenece al grupo de no radioterapia.

Haber desarrollado una vejiga neurógena aumenta la probabilidad de tener alterado el EMG, con en un rango de 235 veces.

4.3.2 MODELOS MULTIVARIANTES

Para este estudio y con el afán de obtener resultados más concluyentes a través de un grupo más homogéneo de pacientes, se ha seleccionado a los varones con el diagnóstico de cáncer de próstata sometidos a radioterapia.

Se han incluido aquellas variables en las que se han obtenido resultados significativos en el análisis exploratorio, así como las clínicamente relevantes.

4.3.2.1 CISTOMANOMETRÍA

En la Tabla 63 exponemos los resultados del estudio multivariante con la cistomanometría.

Modelo de regresión logística Cistomanometría		P	Exp(B)	IC al 95% para EXP(B)		P	OR Cruda	
				Inferior	Superior		OR c	IC 95 %
Modelo inicial	Grupo Ca Próstata sometido a radioterapia	0,073	2,39	0,92	6,22	0.02	2.71	1.14- 6.48
	Edad	0,569	1,31	0,53	3,16	0.13	1.85	0.82- 4.18
	Constante	0,001	2,95					
Modelo Final	Grupo Ca Próstata sometido a radioterapia	0,029	2,66	1,11	6,41			
	Constante	0,000	3,33					

Tabla 63. Modelo multivariante para la variable cistomanometría

Estudio multivariante. Modelos multivariantes.

Únicamente la radiación pélvica es el factor que queda en este modelo para tener un estudio cistomanométrico anómalo, presentando una mayor probabilidad (OR=2,66) los pacientes que han sido sometidos a radioterapia.

4.3.2.2 TEST PDET/FLUJO

En la Tabla 64 se muestran los resultados del modelo multivariante

Modelo de regresión logística Test pdetrusor/flujo		P	Exp(B)	IC al 95% para EXP(B)		P	OR Cruda	
				Inferior	Superior		OR c	IC 95 %
Modelo inicial	Grupo	0.019	0.02	0.00	0.53	< 0,001	0,10	0,02-0.45
	Edad	0.529	1.94	0.25	15.32	0,181	0,42	0,11-1,55
	Próstata	0.695	0.74	0.16	3.38	0,001	0,10	0,02-0,49
	Vejiga neurógena	0.717	1.41	0.22	9.14	0,01	0,19	0,05-0.68
	Constante	0.001	65.09					
Modelo	Grupo	0.004	0.05	0.01	0.38			
Final	Constante	<0.001	64.00					

Tabla 64. Modelo multivariante para la variable Test pdetrusor/flujo

Según el modelo mostrado en la Tabla 64, para la variable test pdet/flujo, el único factor que explica la diferencia entre los pacientes que presentan un test pdet/flujo anómalo es la radiación pélvica previa, desapareciendo en este análisis la edad, el tamaño prostático o el haber desarrollado una vejiga neurógena.

La probabilidad de presentar un test presión detrusor/flujo anómalo, es menor en los pacientes que pertenecen al grupo de los sometidos a radioterapia.

Estudio multivariante. Modelos multivariantes.

4.3.2.3 ELECTROMIOGRAMA SELECTIVA ESFINTERIANA DE AGUJA

Modelo de regresión logística EMG		P	Exp(B)	IC al 95% para EXP(B)		P	OR Cruda	
				Inferior	Superior		ORc	IC 95 %
Modelo inicial	Grupo	<0.001	183,94	19,78	1710,83	<0.001	165.60	45,61-601.28
	Edad	0,341	0,33	0,03	3,23	0.002	2.98	1.46-6,07
	Próstata	0,193	0,35	0,07	1,70	<0.001	0.07	0.02-0.18
	Constante	0,065	0,20					
Modelo Final	Grupo	<0.001	136,90	34,69	540,22			
	Constante	0,000	0,05					

Tabla 65. Modelo multivariante para la variable electromiografía selectiva esfinteriana de aguja

El único factor que explica en nuestro modelo un EMG anómalo es haber recibido radioterapia. Ni la edad, ni el tamaño prostático tienen significación desde el punto de vista estadístico. No se ha incluido la vejiga neurógena por existir colinealidad con la pertenencia al grupo de radioterapia (Tabla 65).

DISCUSIÓN

V.- DISCUSIÓN

5.1 ASPECTOS GENERALES

Son muy escasos los trabajos encontrados en la revisión de la literatura sobre alteraciones urodinámicas debidas a la radioterapia pélvica. La mayoría de las referencias encontradas sobre efectos nocivos o toxicidad de la radiación sobre el tracto urinario inferior están publicados por oncólogos, utilizando sus clasificaciones de toxicidad, en las que las alteraciones urodinámicas no tienen un papel relevante.

Como comenta Prieto L¹²³ en su trabajo sobre disfunción del vaciado en pacientes con cáncer de próstata, *“El concepto de toxicidad urinaria implica una lesión sintomática radioinducida sobre la pared vesical y/o uretra como consecuencia del tratamiento radioterápico, originando los cuadros clínicos:*

- *Cistitis aguda/tardía*
- *Hematuria*
- *Disfunción esfinteriana*
- *Uretritis*

Si bien estos conceptos clínicos son los que son útiles para clasificar la sintomatología de los enfermos, desde el punto de vista funcional se quedan cortos y engloban muchas más situaciones, desde cuadros de baja acomodación vesical hasta bloqueo funcional del sistema esfinteriano, tanto de forma aguda como crónica de aparición posterior en el evolutivo”.

También es de reseñar que en los trabajos publicados, no se muestran los criterios seguidos para establecer los diagnósticos urodinámicos, con lo que la comparación entre ellos se hace más complicada.

Aún más escasos son los trabajos que incluyen un estudio urodinámico completo, con complemento radiológico de cistografías realizadas de manera sistemática.

Aspectos generales

La electromiografía se ha empleado en el estudio de la incontinencia consecuencia de prostatectomía radical, pero no se ha encontrado ningún trabajo con resultados en pacientes radiados.

Por otra parte, como es bien sabido, no siempre la sintomatología es un fiel reflejo de las alteraciones funcionales del tracto urinario inferior. Como nos recuerda Fusco¹²⁴, *“La fisiopatología de los síntomas del tracto urinario inferior en los hombres es multifactorial... La disparidad en los hallazgos urodinámicos y la subjetividad de los síntomas hace necesaria una minuciosa y precoz evaluación clínica y urodinámica”* (refiriéndose a pacientes con síntomas del tracto urinario inferior).

Baste como muestra el hallazgo de Kuo¹²⁵ en su trabajo con 324 varones con síntomas del TUI obstructivos. El 34,6 % de los pacientes no presentaban obstrucción.

Por otra parte, se han encontrado muy pocos estudios prospectivos en los que se tenga un control basal de los parámetros urodinámicos, por lo que es difícil poder establecer una relación causal totalmente segura entre la radiación y la alteración de los parámetros urodinámicos. Esto tiene otra consecuencia, que es nuestro desconocimiento exacto de lo que ocurre desde el punto de vista patofisiológico en el tracto urinario inferior en pacientes con diversos tipos de cánceres pélvicos, dada la muy escasa experiencia en estudios urodinámicos en pacientes antes de recibir los distintos tratamientos oncológicos.

Hay una variedad de poblaciones distintas en los trabajos publicados, por edad, sexo, raza, con tumores distintos, combinación de tratamientos, dosis, técnicas, etc. Si a esto unimos que, con el paso del tiempo, se producen cambios en la función del tracto urinario inferior debidos a la edad o patologías intercurrentes, la complejidad del estudio de estos parámetros parece evidente.

A modo de resumen exponemos en las Tablas 66, 67 y 68 los resultados de los trabajos más relevantes encontrados en la literatura (las citas no referenciadas en las tablas lo están a lo largo del texto).

DISCUSIÓN

Aspectos generales

Tabla 66. Comparativo estudios urodinámicos en pacientes con cáncer de próstata radiados.

Autor	Nº pacientes con EUD	Dgto	Tiempo radioterapia/EUD	Cirugía	Tipo radioterapia	Hiperactividad detrusor	Obstrucción	Capacidad vesical	Residuo postmiccional	Incontinencia	Contractilidad	Acomodación	Flujo miccional
Choo R et al (2002)	15	Ca. próstata	Basal 3 y 18 meses	No	Conformacional	=	=	↓	=	-	-	=	=
Do et al. (2002)	60	Ca. próstata	Basal y 3 meses	No	Conformacional	=	=	↓	↓	-	-	=	=
Blaivas et al 2006	47	Ca. próstata	1,5 (0,5-13 años)	No	Braquiterapia	85 %	73 %	↓	↓	30 %	-	-	-
Bezerra E ¹²⁶ (2010)	14	Ca. próstata	3-180 meses	¿?	Externa	36 %	-	↓ 57,1 %	50 %	29 %	-	-	-

DISCUSIÓN

Aspectos generales

Tabla 67. Comparativo en mujeres radiadas. Resultados de estudios urodinámicos.

Autor	Nº pacientes con EUD	Dgto	Tiempo radioterapia/EUD	Cirugía	Tipo radioterapia	Hiperactividad detrusor	Obstrucción	Capacidad vesical	Residuo postmiccional	Incontinencia	Contractilidad	Acomodación	Flujo miccional
Farquason et al (1987)	60	Útero sin determinar	4 meses	Ocasional	Externa Braquiterapia	-	-		=	23 % SC 63 % CC	-	↓	=
Lin H (1998)	26	Ca cervix	6 – 7 años	Ocasional	Externa	27 % SC 20 % CC	-	↓ 11 % SC ↓ 15 % CC	27 % Sc 40 % CC		-	↓ 2 % SC ↓ 9 % CC	↓ 100 %
Parkin DE et al (1988)	40	Ca. cérvix	5 – 11 años			30 %	-	↓	=	20 %	-	↓	=
Hamada et al (1999) ¹²⁷	65	Ca. cérvix	6 – 7 años	Ocasional	Externa Braquiterapia	-	-	↓	-	-	-	↓	=
Lajer H (2002)	27	Ca. cervix	0, 3, 9, 18, 24, 36, 48 y 60 meses	No	Externa Braquiterapia	20%	-	=	=	17,6 %	-	-	=
Pisarka et al (2003)	34	Ca. cervix	2 semanas	Histerectomía	Braquiterapia Externa	-	-	↓	↓	30 %	-	↓	↓
Bezerra E (2010)	29	Ca. Cervix	1-177 meses	¿?	Externa	48 %	-	↓ 55,2 %	3,4 %	55,2 %	-	-	↓ 34,5 %
Oh JK et al (2012) ¹²⁸	42	Çca. cervix	10 días y 6 meses	Histerectomía	Externa	-	-	↓	↑	-	-	↓	↓

DISCUSIÓN

Aspectos generales

Tabla 68. Estudios urodinámicos en pacientes con cáncer de próstata antes de recibir tratamiento. Modificado de Méndez Rubio S. et al¹²⁹.

Autor	Nº pacientes con EUD	Dgto	Cirugía	Tiempo de seguimiento (meses)	Hiperactividad detrusor	Obstrucción	Capacidad vesical	Residuo postmiccional	Incontinencia	Contractilidad disminuida	Acomodación disminuida	Flujo miccional
Hellstrom (1989) ¹³⁰	19	Ca. próstata	RTU	6	-	-	-	-	-	100 %	-	-
Constantinou and Freiha (1992) ¹³¹	29	Ca. próstata	-	-	55 %	-	-	150±37	10 %	-	-	-
Aboseif (1994)	92	Ca. próstata	-	-	14,6 %	-	-	-	-	-	-	-
Golom J (1999) ¹³²	20	Ca. próstata	-	-	60 %	-	-	-	-	-	-	-
Castille (2003) ¹³³	229	Ca. próstata	-	-	21 %	24 %	-	-	-	8.3 %	1,7	-
Majaros (2006)	63	Ca. próstata	-	-	23,8 %	19 %	-	-	-	3,2 %	1,6 %	-
Gianantoni (2008)	54	Ca. próstata	-	-	61.2 %	59,3 %	-	-	8 %	38.8 %	37.1 %	9.7±4.5

5.2 ASPECTOS METODOLÓGICOS. GRUPO CONTROL

En la literatura hay antecedentes en el empleo, como grupo control, de pacientes sometidos a estudio urodinámico por síntomas del tracto urinario inferior pero sin cáncer. Así, algunos autores como Blaivas¹³⁴, en su estudio de alteraciones funcionales en pacientes sometidos a braquiterapia, el grupo control lo constituyen varones a los que se les realiza un estudio urodinámico por LUTS sin cáncer de próstata.

Tabla 69. Comparación alteraciones grupo control, radioterapia y pacientes sin cáncer con LUTS

Parámetros urodinámicos		Fusco	Kuo	Grupo control	Grupo radioterapia
Edad (años)		67.2±11.8	72±24	67,33 ± 8.84	69.68 ±10.19
Fase de almacenamiento	Aumento sensación miccional	2 %	10.5 %	38.4 %	51 %
	Hiperactividad del detrusor	47 %	51.5 %	49,5 %	58.3 %
	Disminución acomodación	9 %	-	0 %	10.1 %
Fase de vaciado	Obstrucción	69 %	53 %	82.3 %	35.2 %
	Alteración contractilidad	20 %	10.6 %	62.6 %	55.6 %
	Detrusor acontráctil	8 %	-	4 %	9.9 %
Hiperactividad más afectación contráctil		-	5.8 %	-	-

En la Tabla 69 mostramos una comparación entre nuestros grupos control y estudio con los resultados de otros autores en pacientes no radiados. Nuestro grupo control es algo más joven que el grupo estudio. Teniendo en cuenta que, en pacientes con una cierta edad, se producen síntomas del tracto urinario inferior con mayor frecuencia¹³⁵, este hecho podría explicar algunas de las diferencias encontradas entre nuestro grupo control y otros colectivos en la literatura consultada, así como algunas de

las diferencias con nuestro grupo de pacientes radiados. La incidencia de dichos síntomas se estima que aumenta un 11,4 % a los 5 años en la población general, no distribuyéndose por igual entre hombres y mujeres, aumentando más en mujeres y con una elevación significativa a partir de los 70 años¹³⁶.

Es de reseñar el importante número de pacientes obstruidos en nuestro grupo control. Esto puede tener consecuencias en los hallazgos urodinámicos obtenidos, no sólo en cuanto a los valores de obstrucción. Elbadawi A et al¹³⁷, estudiando la ultraestructura de la pared vesical en pacientes obstruidos no radiados, encuentran un patrón que llaman de miohipertrofia, consistente en células musculares muy distantes y agrandadas, con disminución de las uniones intercelulares y la presencia de abundante colágeno y fibras elásticas. La protusión de las uniones intercelulares y su alteración, puede favorecer la alteración del acoplamiento eléctrico y provocar la hiperactividad del detrusor. El acúmulo de fibras elásticas entre las musculares ampliamente separadas, por su parte, pudiera explicar la distensibilidad vesical aumentada en pacientes obstruidos no radiados.

Si observamos la Tabla 69, en la que se comparan los hallazgos de nuestro grupo control con los de otros grupos que consultan por LUTS a los que se les ha realizado un estudio urodinámico, se puede observar que existen diferencias en el aumento de la sensación miccional, con un porcentaje mayor en nuestros pacientes de afectación, en la disminución de la acomodación, de la que no encontramos ningún caso en nuestro grupo y sobre todo en la obstrucción y sobre todo en la afectación de la contractilidad, más frecuente entre nuestros pacientes. En el resto los resultados son más parejos.

En nuestro grupo control encontramos un 2% de diagnóstico urodinámico de incontinencia. En la revisión efectuada por Han E¹³⁸ et al encuentran un dato similar entre 411.658 varones con HBP, situando en un 2,7 % la prevalencia de incontinencia en esta población.

En nuestro grupo control encontramos un 50 % de pacientes con contracciones involuntarias del detrusor. Fusco encuentra en su serie de pacientes que consultan por

LUTS una media entre los que provienen tanto del ámbito comunitario como de centros de referencia del 47 %, muy similar a nuestro hallazgo.

En el trabajo de Blaivas JG et al¹³⁴ comparando pacientes sometidos a braquiterapia y varones con LUTS sin braquiterapia, encuentran en la población general un 47 % de hiperactividad del detrusor y un 69 % de obstrucción del tracto urinario inferior. En el grupo control que se ha utilizado en este estudio, el 50 % presentaba contracciones involuntarias y un 82,3 % estaban obstruidos. Algo superior a lo encontrado por Blaivas. Estas diferencias no podemos explicarlas con seguridad. Podrían deberse a diferencias étnicas, del tamaño prostático, de la selección de los pacientes para decidir la realización del estudio urodinámico, etc.

En el trabajo ya citado de Fusco¹²⁴, encuentra en su serie un 9 % de pacientes con detrusor acontráctil en los pacientes referidos a estudio urodinámico por LUTS. En nuestra serie encontramos un 4 % de detrusor acontráctil en el grupo control.

La diferencia en la contractilidad se podría explicar por la existencia de mayor porcentaje de pacientes obstruidos en nuestra serie.

Experimentalmente Kok et al¹³⁹ encuentran que animales sometidos a obstrucción parcial de la uretra experimentan cambios en la contractilidad del detrusor con un incremento inicial de hasta el 200% en la cuarta semana de la obstrucción para ir disminuyendo hasta la séptima semana a su nivel basal y posteriormente pasar a una fase de descompensación. En nuestro grupo control el 23,8 % presenta alteración del Wmax y el 60 % del W20-80. Es decir, encontramos más afectación de la contracción isotónica que de la isométrica, lo que se relaciona, como hemos visto anteriormente, con la existencia de residuo en este grupo de pacientes. También hay que tener en cuenta que en el estudio de Dubbelman Y et al¹⁴⁰ encuentran, en pacientes con cáncer previo al tratamiento un 75 % de afectación de la contractilidad, lo que lo acercaría a los datos del grupo que hemos utilizado como control.

5.3 ASPECTOS CLÍNICOS

5.3.1 SÍNTOMAS

En la Tabla 70 podemos observar una comparación entre los síntomas de nuestro grupo de radiados y pacientes sometidos a histerectomía, cirugía rectal e histerectomía.

Tabla 70. Comparación de los síntomas grupo radiados y otros trabajos con pacientes con LUTS y otros sometidos a distintas cirugías pélvicas

		Fusco		Cáncer recto (Zugor V)	Prostatectomía (Gianantoni)	Histerectomía radical (Pisarka)	Grupo radioterapia
		Centros comunitarios	Centros de referencia				
	Número de pacientes	402	139	278	54	145	34
	Edad media	67.2 ±11.8	61.9 ±15	63	65 ±5	69.68±10.19	¿?
En % de pacientes	Dificultad vaciado	57	58	-	48.2	34.5	62
	Polaquiuria	59	50	7.2	-	53	82
	Urgencia	44	43	3.2	55.5	53.1	76
	Nicturia	46	34	3.2	-	79.5 (≥ 1 vez)	26
	Urgencia incontinencia	13	19	-	3.7	51	26.5
	Incontinencia de esfuerzo	1	4	9.3	74	29	17.6

En el estudio de Dirksen SR et al¹⁴¹, se encontraron diferencias significativas entre los síntomas referidos antes y después de la radioterapia en referente a la fatiga, insomnio, síntomas irritativos urinarios e incontinencia, síntomas intestinales, sexuales y hormonales en hombres con cáncer de próstata, con un gran efecto para los síntomas irritativos urinarios e intestinales y de intensidad media para la alteración de la esfera sexual y síntomas como la incontinencia urinaria, fatiga, hormonales e insomnio. Según estos autores, la radioterapia tiene un importante efecto negativo en los síntomas de los pacientes con cáncer de próstata.

Estos mismos autores, observaron que después de la radioterapia, la interleukina 4 (IL-4) se asoció con los síntomas irritativos urinarios. Los resultados de este trabajo sugieren que, en hombres con cáncer de próstata, no existe una fuerte asociación entre los niveles de citoquinas y los síntomas que presentan los pacientes. Las investigaciones en curso se centran en los marcadores neuroendocrinos y genéticos y sus asociaciones con los síntomas, pareciendo que esta línea de investigación es prometedora, pudiendo resultar en el hallazgo de mejores marcadores para el estudio de los síntomas en pacientes con cáncer.

Según Brandeis JM et al¹⁴² los resultados del estudio de la calidad general de vida, a los 7,5 meses del tratamiento, no es muy diferente entre los pacientes tratados con braquiterapia sola o en combinación con radioterapia externa, la prostatectomía radical y pacientes sanos de edad semejante. La función urinaria (escape) fue peor en el grupo de braquiterapia que en los controles, pero mejor que en el grupo de prostatectomía. Los pacientes del grupo de braquiterapia tenían más síntomas urinarios irritativos y peor función intestinal que los controles. La función sexual y las molestias eran peores en la prostatectomía y la braquiterapia que en los controles sanos. La función física, el dolor corporal, la función urinaria y, en general los síntomas urinarios mejoran con el tiempo después de la braquiterapia. Los pacientes sometidos a braquiterapia después de la radioterapia externa, tenían más síntomas en comparación con aquellos que no se sometieron a radioterapia pretratamiento. Estos problemas parecen mejorar durante el primer año después del tratamiento. Según estos autores, gran parte del deterioro de la calidad de vida entre los pacientes sometidos a braquiterapia se podía atribuir a la radiación externa previa.

En nuestro medio, en el trabajo realizado con 704 pacientes por Ferrer M et al⁸⁷ con medición de la calidad antes y 5 años después del tratamiento por cáncer de próstata mediante radioterapia, braquiterapia y prostatectomía radical, la afectación de la calidad de vida debida a braquiterapia se restringió al ámbito urinario, con cambios a los cinco años en la incontinencia y las escalas EPIC para evaluación de los síntomas irritativos y obstructivos. En comparación con la braquiterapia, la prostatectomía radical presentó mejores resultados en cuanto los síntomas irritativo-obstructivos pero con

peores marcadores en incontinencia. Se observó deterioro sexual en la prostatectomía radical y en la radioterapia externa, siendo prácticamente el doble en el primer grupo.

A más largo plazo y en este sentido, en el trabajo de Litwin MS et al¹⁴³, el tratamiento para el cáncer de próstata localizado muestra algunas diferencias entre las distintas modalidades empleadas. El control miccional y la función sexual fueron mejor después de radioterapia externa, aunque la cirugía con preservación nerviosa bilateral disminuyó estas diferencias. La braquiterapia causó más síntomas obstructivos e irritativos, mientras que ambas formas de radiación causaron más disfunción intestinal.

Incluso a más largo plazo, hasta los 3 años, sólo el 6,6 % de los pacientes seguían con molestias urinarias. La reversibilidad llega al 78 % de los síntomas iniciales que se presentaron en el 31,3 % de los pacientes intervenidos. En este estudio hay que tener en cuenta que el 47,9 % recibió también radioterapia¹⁰⁴.

No se ha podido clasificar la toxicidad en los sistemas tradicionales de toxicidad de la RTOG/EORTC ni en LENT/SOMA, debido a que no disponemos de la situación basal de los pacientes antes del tratamiento. Respecto a la clasificación de CTCAE 4.03, no disponemos de los tratamientos requeridos de las complicaciones mostradas en esta clasificación. Además, nuestro objetivo es la valoración de la función del tracto urinario inferior independientemente de los síntomas mostrados, ya que no siempre los síntomas reflejan la realidad urodinámica ni la ausencia de síntomas garantiza una indemnidad de la función del tracto urinario inferior.

Según el trabajo de Kyrdalen AE et al¹⁴⁴ los hombres sometidos a prostatectomía radical presentan el síntoma incontinencia con más frecuencia que los radiados y los no tratados, pero menos síntomas urinarios, tanto obstructivos o irritativos que los otros grupos. Aquellos pacientes que no reciben tratamiento para su cáncer de próstata, tuvieron el mayor nivel de síntomas urinarios irritativos y obstructivos. Los varones sometidos a radioterapia, refirieron más síntomas de irritación intestinal e incontinencia fecal en comparación tanto con el grupo sometido a prostatectomía y el grupo sin tratamiento. En todos los grupos de tratamiento, se encontró un deseo sexual pobre y disfunción eréctil, siendo ésta más frecuente en los pacientes intervenidos de

prostatectomía radical. Estos síntomas tuvieron una repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

Se puede comparar la sintomatología que presenta nuestro grupo de pacientes control y sometidos a radioterapia, con los hallazgos obtenidos por Fusco et al¹²⁴ en un grupo de pacientes remitidos a estudio urológico.

Podemos observar que se encuentran diferencias en todos los síntomas respecto a la población de varones con LUTS estudiados por Fusco. Observamos más urgencia miccional, urgencia incontinencia, nicturia e incontinencia de esfuerzo en los pacientes radiados que en la población sin radiar. Sin embargo, no se encuentran grandes diferencias en el síntoma polaquiuria. Con respecto a la dificultad para el vaciamiento, encontramos un menor porcentaje entre los pacientes radiados.

Observamos, como es lógico, menos sintomatología urológica en los pacientes con cáncer colorectal antes de la intervención que en nuestro grupo de radiados y en pacientes remitidos por LUTS en otras series, ya que la proporción de pacientes con cáncer de próstata en nuestra serie es elevada.

En pacientes sometidos a cirugía radical colorectal, incluso a largo plazo, hasta los 3 años, sólo el 6,6 % de los pacientes seguían con molestias urinarias. La reversibilidad llega al 78 % de los síntomas iniciales que se presentaron en el 31,3 % de los pacientes intervenidos. En este estudio hay que tener en cuenta que el 47,9 % recibió también radioterapia¹⁰⁴.

Según los resultados de Zugor V et al¹⁴⁵, obtenidos mediante cuestionarios, un 7,2 % de los pacientes sometidos a cirugía de colon y recto, tanto hombres como mujeres, presentaban polaquiuria antes de la intervención, un 3,23 % nicturia, otro 3,2 % urgencia miccional y un 9,3 % incontinencia de esfuerzo. Tras la intervención por cáncer de recto, el 22,7 % presentaron polaquiuria, 19,8 % nicturia, 16,9 % urgencia miccional y 15,5 % de incontinencia urinaria.

Como se señala en el trabajo de Villena-Heinsen et al¹⁴⁶, el 60 % de las mujeres sometidas a histerectomía radical presentaban polaquiuria y un 39 % urgencia incontinencia, a pesar de lo cual, el 73 % se encontraban satisfechas con su situación.

Pisarka et al¹⁴⁷, observa entre las pacientes radiadas como tratamiento adyuvante de la histerectomía radical por cáncer de cérvix, 76 % de urgencia miccional, 82 % de polaquiuria, 62 % dificultad miccional y 25 % de nicturia. Todos estos síntomas se encuentran en mayor proporción que en nuestra serie de pacientes radiados, menos el síntoma nicturia que es más frecuente entre nuestros pacientes, no olvidemos, con mayor proporción de varones.

5.3.2 TAMAÑO PROSTÁTICO

El volumen prostático va disminuyendo conforme el tratamiento con radioterapia se efectúa, Frank SJ et al¹⁴⁸, encuentran una disminución del 0,7 al 3,5 % por semana del tamaño prostático, con una disminución media del mismo del 11,5 %, siendo más evidente cuanto mayor fuera el tamaño basal de la próstata. La disminución del tamaño prostático se produce en un 53 % de los pacientes. En este trabajo, los autores han encontrado que la disminución del tamaño prostático es relativamente pequeña, lo que contrasta con los tamaños encontrados en nuestra serie, que son pequeños, aunque no disponemos del tamaño basal pre-radiación. Desconocemos si la disminución del volumen prostático continúa incluso después de finalizada la aplicación de la radioterapia.

Es de reseñar que en nuestra serie no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes radiados con y sin intervenciones quirúrgica pélvicas. Podría considerarse que la radioterapia “*per se*” produce una significativa reducción del tamaño prostático en nuestros pacientes como han demostrado otros autores.

En la literatura aparece que la radioterapia como tratamiento único, ha demostrado una disminución del tamaño prostático importante, que parece más evidente en los primeros momentos del tratamiento y, además, dicho decremento va disminuyendo a lo largo del tiempo. Curiosamente, Zechmann CM et al¹⁴⁹ muestran que la disminución del tamaño prostático que se produce tras el tratamiento es mayor en pacientes sometidos a radioterapia de intensidad modulada sólo, frente a los que también recibieron terapia hormonal adyuvante.

Resultados similares muestra en otro trabajo también Zechmann CM et al¹⁵⁰, quien además, observa que el efecto de la radioterapia es mayor en la zona periférica que en la central, justamente donde más frecuentemente asientan los cánceres de próstata.

5.4 UTILIDAD DE LA FLUJOMETRÍA Y MEDIDA DEL RESIDUO POSTMICCIONAL

No encontramos en la literatura unanimidad en la variación de la flujometría y el residuo postmiccional tras el tratamiento de los tumores pélvicos con radioterapia. Así, Nobumichi Tanaka et al¹⁵¹, en su trabajo con pacientes sometidos a braquiterapia, observa una alteración del flujo máximo y del residuo postmiccional entre 1 y 6 meses después del implante, volviendo a los valores basales a los 12 meses.

En cambio Choo et al¹⁵², con sólo 17 pacientes, no encuentran diferencias pre y postradioterapia ni en la flujometría ni en el residuo postmiccional a los 18 meses de seguimiento en su serie de pacientes sometidos a radioterapia externa. Lajer et al¹⁵³, en su trabajo con mujeres radiadas por carcinoma de cérvix tampoco encuentra diferencias entre los estudios pre y postradioterapia en la flujometría.

En el grupo objeto de estudio en esta tesis, el tiempo transcurrido desde la aplicación de la radioterapia era menor en los pacientes que tenían un valor normal en la flujometría, que en los pacientes que presentaban una flujometría anormal, mostrando una cierta tendencia estadística sin llegar a la significación. Esta diferencia entre los diversos grupos podría explicarse quizá, por el tiempo de seguimiento. En nuestro caso, recordemos que aproximadamente la mitad de los pacientes tienen un seguimiento mayor de 48 meses. Si bien, Tanaka N, como se ha comentado en párrafos anteriores, encuentra una normalización a los 12 meses. Con un seguimiento tan largo como en nuestra serie, pueden entrar otras consideraciones, como es la edad de los pacientes.

Así, Berges R y Oelke M¹⁵⁴ encuentran una disminución progresiva del flujo máximo con la edad. En su serie de varones, observan una media de Q max de 21,1 ml/s a los 50 años y de 13,7 a los 75 años. A los 69,68 años de media que presentan nuestros pacientes (en varones 69,80), correspondería una Qmax de unos 17 ml/s en población

Aspectos clínicos. Utilidad de la flujometría y medida del residuo postmiccional.

no radiada, encontrando 12,91 ml/s en nuestra serie en los varones radiados. Esta disminución del flujo máximo la presentan el 63,7 % de los pacientes radiados.

Se han observado diferencias significativas entre los varones y las mujeres en la flujometría, siendo más frecuentemente anómala en el varón que en la mujer, con más de tres veces de probabilidades en el grupo de los hombres. Este patrón reproduce la experiencia clínica, en la que es mucho más frecuente la disminución del flujo máximo en hombres que en mujeres. De hecho, el ya citado Lajer et al no encuentra diferencias antes y después de la radioterapia en mujeres tratadas por cáncer de cérvix como se ha expuesto anteriormente.

No se han encontrado diferencias entre los pacientes que, además de radiados, habían sido sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica en pelvis.

En cuanto al residuo postmiccional, Orio PF 3rd et al¹⁵⁵, por su parte, encuentra una reducción del mismo tras la radioterapia, siendo ésta mayor entre los pacientes que tenían un residuo basal mayor de 40 cc y en las tres primeras semanas. La reducción la califican de insignificante.

En la serie aquí presentada, se confirma una menor frecuencia de volumen residual anómalo (19 %) en el grupo de radiados. Aunque es algo más frecuente en los hombres que en las mujeres, no se han encontrado diferencias significativas.

Tampoco se han encontrado diferencias entre el grupo de pacientes que, además de radiados, habían sido sometidos a intervenciones pélvicas y los que no habían sido intervenidos.

Al comparar el grupo de radiados con el control, se observan diferencias significativas en el caso del residuo postmiccional, siendo menos frecuente encontrar un residuo patológico en el grupo de los pacientes radiados. De nuevo conviene tener en cuenta la mayoría de casos de obstrucción en el grupo control.

5.5 ALTERACIONES DE LA FASE DE LLENADO VESICAL

5.5.1 CAPACIDAD VESICAL

No se encuentran fácilmente estudios en la literatura que reflejen el porcentaje de pacientes que presentan disminución de la capacidad vesical cistomanométrica.

Choo et al¹⁵² encuentran una disminución de la capacidad vesical en su cohorte de 17 pacientes con cáncer de próstata sometidos a radioterapia, con una disminución media de 100 ml. Chuang and Kuo¹⁵⁶, en mujeres, refieren que la combinación de histerectomía radical y radioterapia origina una menor capacidad vesical que la realización de histerectomía aislada. Este hecho concuerda con nuestros hallazgos, ya que en nuestra serie existe tres veces más de probabilidades de presentar una capacidad vesical anormalmente disminuida en los pacientes que, además de la radioterapia, han sido sometidos a alguna intervención pélvica.

El 85,4 % de los pacientes radiados tiene una capacidad por debajo de 300 cc, habiendo diferencias significativas entre hombres y mujeres, siendo la disminución más marcada en las mujeres. La capacidad vesical del grupo de pacientes sometido a radioterapia estaba disminuida frente la 73,7% de los pacientes del grupo control. Estas diferencias fueron significativas.

En el trabajo de Dubleman¹⁴⁰ encuentra un rango de capacidad vesical desde 322 a 473 ml en pacientes con cáncer antes del tratamiento. En la serie presentada obtenemos una mediana de 173 que está claramente disminuida. La media en el grupo control es de 236 ml.

La disminución de la capacidad vesical puede ser debida a tres factores:

- ✓ Urgencia sensorial
- ✓ Hiperactividad del detrusor
- ✓ Incontinencia urinaria de esfuerzo.

El análisis bivariante en varones no demostró ninguna diferencia significativa respecto de la capacidad a la que se produjo la primera sensación vesical, ni respecto del

Aspectos clínicos. Alteraciones de la fase de llenado vesical.

porcentaje de hiperactividad detrusor entre ambos grupos. Por el contrario sí se observaron diferencias significativas respecto a la prevalencia de incontinencia urinaria de esfuerzo, por lo que se puede deducir que esta es una de las posibles causas de la menor capacidad vesical en los pacientes sometidos a radioterapia.

Ya se han discutido los cambios histológicos observados en la vejiga tras la radioterapia. Así, la fibrosis también podría contribuir a una disminución de la capacidad vesical.

En la literatura se ha llegado a describir un caso de una vejiga de tan sólo 5 ml de capacidad tras cuatro meses de realizar braquiterapia por cáncer de próstata T1, habiéndose descartado otras posibles causas¹⁵⁷.

También está descrita en la literatura la disminución de la capacidad vesical en pacientes sometidos a radioterapia pélvica por cáncer de recto. A las 6 semanas después de la RT, la mediana se redujo en un 59,3 %¹⁵⁸.

No se han encontrado diferencias en los tiempos transcurridos después de la radioterapia entre los pacientes con capacidad normal o disminuida.

Como referencia, en el estudio de Dubbleman et al¹⁴⁰ en el que se obtienen 66 estudios urodinámicos antes y después de la prostatectomía radical, nos pueden servir para conocer una aproximación al estado urodinámico de los pacientes con cáncer de próstata antes del tratamiento. Así, estos autores encuentran los resultados mostrados en la siguiente Tabla 71.

Aspectos clínicos. Alteraciones de la fase de llenado vesical.

Tabla 71. Comparativa entre el grupo control grupo de pacientes radiados y pacientes con cáncer de próstata sin tratar.

Parámetros Urodinámicos	Cáncer de próstata sin tratar (Dubbleman)	Grupo control	Radiados
Capacidad	322 - 473 ml	236 ml	309 ml
Hiperactividad	26 - 61 %	50 %	58.3 %
Acomodación disminuida	3 – 37.1 %		5 %
Contractilidad disminuida Wmax	75 %	23.8 %	34.2 %
Q max	8.4 – 18 ml/s	9.6 ml/s	12.6 ml/s
PdetQmax	51 – 88	79.2	54.5
URA	29	48.8	53.4
Wmax	9	17.2	17.5
Residuo	15	106	53.4
Obstrucción	49 %	82.3 %	36.1 %

5.5.2 PRIMER DESEO MICCIONAL

Do et al ¹⁰³ ya describió la disminución del volumen al que se produce la primera sensación de la micción, con un decremento medio de 85 ml respecto a la determinación basal a los tres meses y de 87 ml a los 18 meses de la radioterapia en pacientes tratados por cáncer de próstata según Choo R ¹⁵².

En nuestra serie, aproximadamente la mitad de los pacientes radiados tienen un primer deseo precoz (51,1 % de los casos), no habiendo diferencia entre hombres y mujeres ni entre pacientes con intervenciones pélvicas o no intervenidos. Existe una tendencia a un mayor tiempo transcurrido desde la radioterapia en el grupo de pacientes que presentaban un primer deseo anómalo, pero sin significación.

5.5.3 BAJA ACOMODACIÓN VESICAL

Sekido et al¹⁵⁹, ya publicaron una disminución de la acomodación vesical en el 43% de los pacientes después de someterse a quimioterapia intraarterial y radioterapia como tratamiento de la neoplasia invasiva de vejiga.

Giannantoni A et al¹⁶⁰ encuentran alteraciones preoperatorias en pacientes con cáncer de próstata en un 37,1 % de los casos, aumentando este porcentaje 8 meses después de la prostatectomía al 53,7 %.

En nuestra serie se observa que un 10,1 % del grupo de pacientes sometidos a radioterapia presentaron una presión de llenado aumentada, como indicativo de acomodación disminuida, frente a ningún paciente del grupo control, siendo estas diferencias significativas. No se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Las diferencias entre los resultados de estos trabajos y los nuestros pudieran deberse a que, en el primer caso, la vejiga es el órgano diana de la radioterapia, mientras que en nuestros pacientes no es el órgano a tratar, con lo que la dosis recibida debería ser menor. Con respecto al segundo, hay que tener en cuenta que, con un seguimiento más prolongado, de hasta 3 años, en el trabajo de Giannantoni se observa que, tanto la hipocontractilidad como la disminución en la acomodación son transitorias, permaneciendo la alteración de la acomodación alrededor del 28,1 % y la alteración de la contractilidad en el 25 %, posiblemente debido, entre otras causas, a una denervación en el acto quirúrgico. Se debe recordar que más de la mitad de nuestros pacientes habían sido radiados más de 48 meses antes.

Porena M et al¹⁶¹ en su amplia revisión bibliográfica, refieren que entre el 8 y el 39 % de los pacientes que han sido sometidos a prostatectomía radical, presentaban alteraciones de la acomodación vesical, observándose su aparición “*de novo*” en el 47 % de los mismos, persistiendo en el 26 % a los 8 meses después de la radioterapia.

Raramente la HBP se asocia a baja acomodación vesical, excepto si el paciente porta vesical permanente.

En mujeres, Pisarska and Sajdak¹⁴⁷ en un grupo de 34 mujeres sometidas a histerectomía radical y posterior radioterapia pélvica sin alteraciones funcionales del tracto urinario inferior previas, refieren que tras el tratamiento la acomodación vesical disminuyó en la mayoría de las pacientes, presentando una cifras inferiores a 20 ml/ cm H₂O. En nuestro estudio tan solo el 10,3 % de las mujeres radiadas presentaron disminución de la acomodación. Hay que tener en cuenta que en el caso del estudio de Pisarka, todas las pacientes habían sido sometidas a histerectomía y radioterapia.

En el estudio de Farquharson DI et al¹⁰⁰ con 33 mujeres sometidas a radioterapia por cáncer de cérvix refieren una disminución de la acomodación vesical sin encontrar relación con el estadio del tumor o la edad de las pacientes. Además, encuentran que a los 6 meses desaparecen las alteraciones urodinámicas observadas, permaneciendo únicamente una disminución de la acomodación pero sin significación estadística. En nuestro caso, la media de seguimiento es mucho mayor, por los que resultados pueden verse influidos por esta circunstancia.

Blaivas et al¹³⁴, no encuentran diferencias respecto del porcentaje de pacientes con acomodación disminuida en un grupo de pacientes sometidos a braquiterapia prostática por carcinoma de próstata con persistencia de síntomas del tracto urinario inferior y otro grupo control sin braquiterapia.

Es posible que la braquiterapia produzca menores efectos vesicales, pero Do V et al¹⁰³ no refieren diferencias significativas respecto de los valores de acomodación vesical antes y a los tres meses de radioterapia externa como único tratamiento, en una cohorte de 17 pacientes con carcinoma de próstata. Tampoco Choo et al¹⁵² observan variaciones respecto de los valores previos de acomodación vesical a los 18 meses del tratamiento en una cohorte de 15 pacientes sometidos únicamente a radioterapia externa como tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Sin embargo Kleib and Clemens¹⁶² también refieren una disminución de la acomodación vesical en 34 de los 146 pacientes sometidos a prostatectomía radical, sin encontrar diferencias respecto de este parámetro entre los sometidos o no a radioterapia.

En mujeres, en un estudio con una muestra muy corta, de tan sólo 9 pacientes y por tanto limitada para su evaluación, pero con un seguimiento a 10 años de pacientes sometidas a histerectomía radical, Sekido N et al¹⁶³ encontraron 5 con alteraciones de la acomodación. Es una proporción inusualmente alta.

Se han hallado como factores de riesgo para la baja acomodación vesical posthisterectomía la radioterapia adyuvante, la edad, el procedimiento de conservación nerviosa y la máxima presión abdominal durante la micción¹⁶⁴. Las mujeres sometidas a histerectomía radical más radioterapia tuvieron que acudir antes al urólogo por síntomas del tracto urinario inferior (5,9 años) que las que sólo fueron intervenidas (11,3 años). La terapia combinada produjo una capacidad vesical menor y una acomodación también afectada¹⁵⁶.

En nuestro caso, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la acomodación entre el grupo de pacientes que, además de radiados, fueron sometidos a una intervención pélvica y los que no. Aunque se observó que, de los pacientes que presentan alteración de la acomodación, 4 no tenían intervenciones previas y 10 sí.

Ante estos datos nos planteamos la cuestión de cuál es la causa de la disminución de la acomodación en estos pacientes, si la radioterapia o la prostatectomía radical.

¿Es posible que ambos tratamientos, la radioterapia y la cirugía radical pelviana originen cada uno por su cuenta una disminución de la acomodación vesical? En mujeres Linn et al¹⁶⁵ encuentran que el porcentaje de mujeres con disminución de la acomodación vesical fue del 57% de las pacientes sometidas a histerectomía radical, del 45% en las pacientes sometidas a radioterapia pélvica (mucho mayor que en nuestra serie), del 80% a las pacientes sometidas a ambos tratamiento y del 24% en las pacientes con Ca de cervix aún no sometidas a ningún tratamiento. La diferencia con nuestro grupo, podría deberse al tiempo transcurrido desde la radioterapia. También Chuang and Kuo¹⁵⁶ indican que las pacientes sometidas a histerectomía radical más radioterapia tienen mayores alteraciones de la fase de llenado como una menor capacidad vesical y peor acomodación vesical que las sometidas únicamente a

histerectomía. Cho et al¹⁶⁶ clasifican las acomodaciones vesicales disminuidas en tres tipos: incremento lineal, incremento brusco y mantenido e incremento final y encuentran que los pacientes con incremento brusco y mantenido de la acomodación vesical tiene frecuentemente antecedentes de radioterapia pelviana, prostatectomía radical y médula anclada.

Además del ya reseñado mecanismo etiopatogénico en la disminución de la acomodación de la alteración de la innervación durante el acto quirúrgico y quizás durante la propia radioterapia, otro factor a tener en es la perfusión sanguínea de la pared vesical. En el trabajo de Kershen RT et al¹⁶⁷ encuentran que durante el llenado vesical, aumenta el flujo sanguíneo, respecto a la vejiga vacía posiblemente por un mecanismo de autoregulación, sin embargo, al 100 % de la capacidad vesical, el flujo sanguíneo disminuye en un 36 %. Durante el vaciado rápido de la vejiga, el flujo sanguíneo aumenta hasta 1,6 veces. Existe una fuerte correlación entre la disminución del flujo sanguíneo de la pared vesical y la acomodación vesical, lo que sugiere que la alteración de la perfusión puede conllevar cambios estructurales de la pared vesical. En pacientes mayores, en los que la obstrucción del tracto urinario inferior y por tanto la presión intravesical es más elevada, este mecanismo patofisiológico podría tener un papel, así como también pudieran verse afectados por los cambios anatomopatológicos en los pacientes radiados.

En nuestro estudio la cirugía radical no demostró ser un factor de riesgo respecto de la presencia de alteraciones de la fase de llenado ni en el total de pacientes radiados, ni en el grupo de varones, en el análisis global multivariante, mostrando que la única variable independiente predictora de las alteraciones de la fase de llenado fue la pertenencia al grupo de pacientes radiados. Aún así, entre los pacientes que presentan alteración de la acomodación, el 29 % no tenían intervenciones previas y el 71 % sí.

Hay que resaltar que nuestro estudio se realizó con una muestra de 80 pacientes varones con cáncer de próstata sometidos a radioterapia frente a 99 pacientes varones con HPB como grupo control. El tamaño de la muestra de nuestra serie es muy superior a la de otras series estudiadas, por lo que el hecho de no encontrar diferencias

significativas en esos grupos puede deberse a la débil potencia estadística de sus estudios.

Respecto de la etiopatogenia de la disminución de la acomodación vesical en pacientes sometidos a radioterapia hay que recordar que la presión de llenado depende de las características biomecánicas de la pared vesical. Estas propiedades a su vez dependen de dos factores: el porcentaje de colágeno de la pared muscular¹⁶⁸ y el tono de la fibra lisa muscular¹⁶⁹. Tampoco conviene olvidar que muchas vejigas etiquetadas de baja acomodación presentan en realidad una hiperactividad del detrusor¹⁷⁰. Una hipótesis de trabajo para explicar la disminución de la acomodación tras la radioterapia se puede sustentar en los cambios anatomopatológicos encontrados por Antonakopoulos GN et al¹⁷¹ en ratas sometidas a radiación vesical. En estos animales se observó una deposición de colágeno aumentada, con una importante fibrosis de la pared vesical acompañada de una necrosis focal y desestructuración de las fibras musculares. Estos cambios se han corroborado posteriormente en humanos sometidos a biopsias prostáticas postradioterapia, observando los mismos cambios y una disminución de la elasticidad vesical¹⁷². Estos cambios también van acompañados de daños en los nervios de la pared vesical.

En lesiones medulares bajas tipo síndrome de la cola de caballo es frecuente observar vejigas de baja acomodación asociadas a ondas autónomas del detrusor¹⁷³. Estas alteraciones se han atribuido a una desregulación de la innervación neurovegetativa con alteración de la innervación simpática¹⁷⁴.

En nuestro estudio observamos que el porcentaje de pacientes con disfunción neurógena tipo motora neurona inferior fue significativamente mayor en el grupo de pacientes radiados (63,4 % en el grupo total de pacientes radiados y 78,3% de los varones, frente a ningún caso del grupo control). Si únicamente consideramos los casos de descentralización simpática por lesión tipo neurona motora inferior simpática las diferencias siguen siendo importantes (5 casos frente a ningún caso del grupo control).

Por otra parte la proporción de hiperactividad del detrusor en ambos grupos fue similar. Todo ello nos indica que se puede explicar el mayor porcentaje de baja

acomodación en el grupo de pacientes irradiados como consecuencia de una disfunción neurógena tipo neurona motora inferior. Aunque tampoco se puede descartar la existencia de un componente estructural debido a un mayor aumento de la proporción de colágeno en las vejigas de estos pacientes.

5.5.4 INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

La prevalencia de incontinencia urinaria entre nuestros pacientes radiados es del 26,4 % según la cistografía y del 19.3 % como diagnóstico urodinámico. Se obtienen diferencias significativas entre hombres (16,4 %) y mujeres (41.1 %) diagnosticadas mediante cistografía, siendo más frecuente en estas últimas. Entre los hombres radiados hay una prevalencia del 14,8 % con diferencias significativas respecto al grupo control con el 3,1 %. Un 57 % de los varones incontinentes habían sido sometidos también a prostatectomía radical y un 43 % a cirugía de HBP.

Para Patel et al¹⁷⁵ el riesgo de incontinencia urinaria de esfuerzo post RTU no aumenta en caso de pacientes sometidos previamente a radioterapia externa por cáncer prostático.

En mujeres Pisarka and Sadjak¹⁴⁷ observan que la radioterapia como tratamiento coadyuvante a la histerectomía radical origina un 30% de incontinencia urinaria de esfuerzo. Pero no delimitan la influencia de estos dos factores en la incontinencia urinaria de esfuerzo. En nuestra serie el 29.1 % de las mujeres radiadas presentaban un diagnóstico de IUE urodinámico, de las que un 78,6 % habían sido sometidas también a histerectomía, lo que concuerda con los resultados publicados en la literatura.

En el trabajo de Axelsen SM et al¹⁷⁶ encuentran que en mujeres con y sin incontinencia, ambos grupos sometidas a histerectomía radical, no se encuentran diferencias significativas en los datos urodinámicos obtenidos.

Según los datos recogidos de la literatura, la prostatectomía radical origina un porcentaje de incontinencia urinaria de esfuerzo a los seis meses comprendido entre el 16%¹⁷⁷,¹⁷⁸ y el 65%¹⁷⁹ y que, por su parte la resección prostática origina incontinencia urinaria de esfuerzo en una proporción entre el 1%¹⁸⁰ y 3%¹⁸¹

Nuestra serie incluyó entre los 80 pacientes varones totales con cáncer de próstata, 12 (15 %) pacientes intervenidos de prostatectomía radical, 20 (25 %) cirugía por HBP y 2 ambas (2,5 %). Por lo tanto el porcentaje de incontinencia urinaria de esfuerzo esperado debido únicamente a las intervenciones quirúrgicas oscila entre el 2,8% y el 10,6 %, frente al 14,8% de los de pacientes con incontinencia del grupo sometido a radiación.

Es más, el 57 % de los varones incontinentes habían sido sometidos a prostatectomía y el 43 % a RTU prostática, de hecho la resección transuretral de próstata en el contexto de la radioterapia es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones urinarias¹⁸².

Encontramos 14 pacientes con incontinencia entre los 80 varones de nuestra serie, lo que supone un 17,5 %, lo que concuerda con los datos recogidos en la literatura sólo para la prostatectomía. El 2 % de los pacientes varones sólo radiados sin prostatectomía ni otras cirugías prostáticas presentaban incontinencia urodinámica de esfuerzo. En la serie de Potosky AL et al¹⁸³ encuentran un 14 a 16 % de incontinencia en los pacientes sometidos a prostatectomía radical, frente a un 4 % en los sometidos a radioterapia a los 5 años. Según Liu M¹⁸⁴, la incontinencia después de la radioterapia a los 5 años es del 7 % (grado I), encontrando como único factor de riesgo el haber sido sometido a cirugía transuretral prostática, ya que no encuentran otros factores relacionados, como la edad, el estadio, la dosis de radiación, el tiempo desde la radioterapia, etc. Estos resultados se aproximan a los de nuestra serie. Por lo tanto, aunque no podemos asegurar la contribución que la radioterapia externa origina *per se* en la incontinencia urinaria de esfuerzo en nuestra muestra, parece que su papel es bastante inferior a la de las cirugías. En este sentido Van Cangh PJ et al¹⁸⁵ no observa incremento de la incontinencia en pacientes de cáncer de próstata localmente avanzado tratados con radioterapia después de la prostatectomía radical en comparación con los pacientes intervenidos únicamente.

La probabilidad de presentar incontinencia urinaria de esfuerzo en los pacientes sometidos a prostatectomía es 5 ó 6 veces mayor que los que han recibido radioterapia a los 2 y 5 años, desapareciendo esta diferencia a los 15 años según Resnick et al¹⁸⁶.

En nuestro caso, de hecho, se han encontrado diferencias significativas con un p valor de 0,03 entre el grupo de pacientes radiados sometidos además a cirugía pélvica, frente a los no intervenidos, mostrando el primero una Odds ratio de 3,68, por lo tanto con casi 4 veces más probabilidades de padecer incontinencia de esfuerzo si se pertenece al grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente, teniendo en cuenta hombres y mujeres.

De hecho, para Resnick et al¹⁸⁶, la incontinencia en pacientes radiados va en aumento con los años, desde el 3,2 % a los 2 años, 4,4 % a los 5 años y 9,4 % a los 15 años, disminuyendo la diferencia de riesgos con respecto a la prostatectomía de 6 veces a 2,34. En este sentido hay que tener en cuenta también la edad de los pacientes, que tras 15 años, como en la población general, va aumentando su riesgo de padecer incontinencia urinaria. Como ejemplo valga el trabajo de Litwin MS¹⁸⁷ con varones sin cáncer de próstata, en el que encuentra que un tercio de ellos refieren alguna pérdida ocasional de orina. No se encuentran diferencias respecto al tiempo transcurrido desde la radioterapia entre el grupo de pacientes con o sin incontinencia en nuestro grupo de pacientes radiados.

En el reciente estudio de Ferrer Met al⁸⁷, observan una calidad de vida peor en cuanto a incontinencia en los pacientes sometidos a prostatectomía radical que en los tratados con braquiterapia a los 5 años de seguimiento.

La técnica de radioterapia empleada pudiera ser importante, pero en el reciente trabajo de Goldin GH et al¹⁸⁸ no encuentran diferencias significativas entre la técnica de IMRT y la radioterapia convencional en cuanto a morbilidad urinaria o incontinencia. La variabilidad en los resultados del tratamiento debe tenerse en cuenta. En el estudio de Webber et al¹⁸⁹ sobre factores de calidad del tratamiento, encuentran que, por ejemplo, diferencias en la inmovilización del paciente pueden redundar en multiplicar por tres el riesgo de incontinencia posterior.

Los hábitos de vida después de la radioterapia también parecen tener influencia en las complicaciones de la misma. En un reciente trabajo, encuentran que no fumar, una actividad física adecuada y mantener el peso son predictores de menores complicaciones rectales, urológicas, etc.¹⁹⁰.

La patofisiología de la incontinencia urinaria de esfuerzo es múltiple. Se han descrito desde lesiones nerviosas, hasta alteración de las relaciones anatómicas, lesiones directas del esfínter externo, etc.

Durante el acto quirúrgico de la prostatectomía radical, los nervios implicados en la continencia incluidos en las bandeletas neurovasculares, pueden dañarse y durante la disección de las vesículas seminales puede lesionarse el plexo pélvico. A nivel del ápex prostático, ambos nervios (pélvico y pudendo) dan ramas intrapélvicas que se dirigen bilateralmente al esfínter urinario externo para entrar en posición entre las 5 y las 7. Modificaciones en la técnica encaminadas a preservar esta zona parece disminuir el tiempo necesario para recuperar la continencia¹⁹¹. Kleinhans B et al ¹⁷⁸ y Majoros A¹⁹² proponen como mecanismo más importante la deficiencia esfinteriana como causa de la incontinencia, basándose en los datos de disminución de la presión de cierre uretral, la longitud funcional de la misma y la presión máxima del detrusor, sin encontrar alteraciones predictoras de la misma en los parámetros urodinámicos preoperatorios.

La intervención quirúrgica puede producir lesiones de denervación y/o desvascularización en el músculo detrusor, trigono, cuello vesical, uretra posterior y esfínter externo, lo que probablemente también tiene un papel en la hiperactividad del detrusor, la reducción de la capacidad vesical y la disminución de la acomodación.

La asociación entre hiperactividad del detrusor e insuficiencia contráctil del detrusor encontrada en algunos trabajos, parecen sugerir que la incontinencia urinaria de esfuerzo aumenta la actividad del nervio aferente uretral, induciendo la activación de contracciones involuntarias. Esto puede unirse a un aluvión de información nociceptiva debido a la disección quirúrgica, y a la reacción inflamatoria que podría interferir en el normal procesamiento de la información en el sistema nervioso central, ya que según

Zermann DH et al¹⁹³, no se puede atribuir exclusivamente a una alteración anatómica pura, ya que estudiando la actividad de los músculos del suelo pélvico, no encontraron diferencias significativas en el EMG salvo una alteración de los patrones de activación de los músculos del suelo pélvico antes y después de la protatectomía radical. Esto va más a favor hacia una falta de coordinación intramuscular, debido a la disminución de la media y frecuencia media de activación¹⁹⁴.

5.5.5 HIPERACTIVIDAD DEL DETRUSOR

En la serie que aquí presentamos se encuentran contracciones involuntarias del detrusor en el 54,9 % de los pacientes radiados. El 57,7 % de los varones y el 48,9 de las mujeres lo presentan.

El porcentaje de pacientes con hiperactividad del detrusor en el grupo de hombres sometido a radiación fue del 58,3% frente al 50% del grupo control. Estas diferencias no fueron significativas. Dubbleman et al¹⁴⁰ encuentra entre el 26 y el 61 % de hiperactividad en pacientes con cáncer de próstata antes del tratamiento en su revisión, lo que deja nuestro grupo dentro de esos parámetros.

En el trabajo de Fusco F et al¹²⁴ con 541 pacientes con edad media de 64.4 +/- 13.8 años y sometidos a estudio urodinámico por LUTS sin otras patologías conocidas, el 69 % presentaba obstrucción del tracto urinario inferior (un tercio como hallazgos aislado), de los que el 47 % presentaba hiperactividad del detrusor, el 10 % hipocontractilidad, el 10 % disminución de la sensibilidad vesical, el 9 % alteraciones de la acomodación y el 35 hipersensibilidad. Este dato es discretamente inferior al encontrado en nuestro grupo general de pacientes radiados, tanto hombres como mujeres.

Según Porena et al¹⁶¹, ya citados, la hiperactividad del detrusor aparece *de novo* en los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el rango del 2 al 77 %, por lo que la serie aquí estudiada está dentro de dicho intervalo. Aunque la no existencia de diferencia significativa entre el grupo estudio y el control, puede deberse a que este último está compuesto por varones con síntomas del tracto urinario inferior y, como se ha expuesto más arriba, la prevalencia de hiperactividad en otros trabajos con este tipo

de pacientes es alto. No podemos por tanto, atribuir todos los casos de hiperactividad al hecho de estar radiados.

Chung et al¹⁹⁵ indican que la radioterapia postoperatoria en pacientes sometidos a prostatectomía radical no constituye un factor de riesgo para la aparición de hiperactividad del detrusor. Do et al¹⁰³ tampoco encuentran diferencias significativas respecto la porcentaje de hiperactividad del detrusor tres meses después del tratamiento radioterápico en pacientes con carcinoma de próstata.

En el trabajo de Parkin et al¹⁰¹ con 83 pacientes sometidas a urodinámica tras histerectomía radical por cáncer uterino cervical, encuentran un 31 % de pacientes con hiperactividad del detrusor. En la serie estudiada aquí, el 48,9 % de las mujeres presentaban hiperactividad. Posiblemente esta diferencia se pueda explicar por la coexistencia del tratamiento con radioterapia, ya que según el grupo ya citado de Lin et al encuentra un aumento de pacientes con hiperactividad del detrusor después del tratamiento con radioterapia por cáncer de cérvix en mujeres, con un aumento del porcentaje de hiperactividad del detrusor en las pacientes sometidas a radioterapia más histerectomía, en comparación con las sometidas únicamente a histerectomía simple.

El 85 % de las mujeres con hiperactividad del detrusor objeto de estudio tenían el antecedente de histerectomía, aunque el 50 % de las no sometidas a esta intervención también presentaban hiperactividad del detrusor.

En nuestra serie no encontramos diferencias entre hombres y mujeres. Tampoco se observan diferencia entre los pacientes que, además de la radioterapia, fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas pélvicas de forma global, incluyendo a hombres y mujeres.

En el caso de la braquiterapia por neoplasia prostática, Blaivas et al¹³⁴ refieren un 79% de hiperactividad del detrusor entre los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior a los seis meses del tratamiento, frente a un 47% de casos en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior no sometidos a braquiterapia. Nuestro grupo de varones radiados está por debajo de este porcentaje. Hay que tener en cuenta que en nuestro grupo estudio sólo contamos con 6 pacientes que han sido sometidos a

braquiterapia. En el trabajo de Blaivas la media de seguimiento es de 1,5 años y en nuestro caso de 4,7 años. De hecho Choo et al¹⁵² a los 18 meses no encuentra diferencias significativas en cuanto a hiperactividad con los estudios realizados antes de la radioterapia. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias entre el grupo con hiperactividad y sin hiperactividad de los pacientes radiados en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia. No encontramos en la literatura datos a este respecto a largo plazo concluyentes.

Es posible que la radioterapia externa en varones no origine una mayor incidencia de hiperactividad del detrusor a diferencia de otros tipos de radioterapia o su aplicación en el sexo femenino. Pero también es posible que el elevado porcentaje de hiperactividad del detrusor en el grupo control formado por varones con hiperplasia prostática benigna, enmascare el efecto de la radioterapia.

Aboseif et al¹⁹⁶, en su estudio sobre 92 varones, 64 presentaban un estudio preoperatorio urodinámico normal y 28 datos patológicos. De estos últimos 12 tenían hiperactividad del detrusor, 9 debilidad del mecanismo esfinteriano y 7 hiperactividad del esfínter y del detrusor. La preexistencia de alteraciones urodinámicas en los pacientes con cáncer hay que tenerlas en cuenta, por lo que es importante contar con un estudio previo al tratamiento.

Según el trabajo de Elbadawi A et al¹³⁷, aún en ausencia de obstrucción, la existencia de hiperactividad del detrusor en pacientes de edad avanzada es frecuente. Estos autores proponen diversos mecanismos etiopatológicos, basados en los hallazgos de 35 biopsias vesicales en pacientes no radiados, entre los que figuran alteraciones de los espacios intercelulares, escasas uniones de las células musculares, con cambios ultraestructurales, etc. En los pacientes en los que se encontraron además degeneración de las células musculares y de axones, se asoció una alteración de la contractilidad. Recordemos que, como se expuso en la introducción, la radioterapia causa cambios en la pared vesical, lo que podría estar relacionado con la aparición de la hiperactividad del detrusor, al menos la que se produjera *de novo*.

5.5.6 VALORACIÓN GLOBAL DE LA FASE DE LLENADO VESICAL

En la serie objeto de estudio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con una fase de almacenamiento anormal y los que la presentaban dentro de los parámetros de normalidad establecidos por nosotros en cuanto a la edad, tamaño prostático, intervenciones radicales pélvicas, resección transuretral o desarrollo de una vejiga neurógena.

La única variable que presenta una significación tras el análisis multivariante, en este caso de sólo los varones con cáncer de próstata, es pertenecer al grupo de pacientes radiados, suponiendo un riesgo dos veces y medio mayor pertenecer al grupo de pacientes radiados para tener una alteración de la fase de almacenamiento. Es decir, los pacientes radiados presentan mayor riesgo de tener una afectación de su fase de llenado que los pacientes del grupo control.

La posible explicación de este resultado puede obtenerse del análisis de los hallazgos anteriores. En el análisis bivalente, la cistomanometría no presentaba diferencias significativas entre los que tenían un resultado anormal y normal en ninguna de las variables estudiadas, salvo en la pertenencia al grupo de pacientes sometidos a radioterapia. Se incluyeron en el análisis estadístico, las dos variables que tenían una cierta tendencia a la significación y la edad por ser clínicamente relevante. La edad fue eliminada por el modelo, quedando únicamente el factor de la radiación.

Aunque en nuestro estudio la edad queda eliminada del modelo multivariante, los pacientes varones a partir de los 60 años con hiperplasia benigna de próstata, está demostrado que presentan pérdida de acomodación, aumento de la obstrucción con la edad y también aumento de la incidencia de hiperactividad del detrusor, así como una alteración de la contractilidad del detrusor. Aganovic et al¹⁹⁷ estratifican a 213 pacientes con LUTS en < 60 años, 60-69 años y > 70 años y encuentran hiperactividad den 21,7 %, 32,6 % y 45,8 %, obstrucción en 37 %, 61 % y 72,2 % respectivamente.

No existen en la literatura estudios en los que se haya analizado de manera global la fase de llenado, encontrándose únicamente análisis parciales de la misma (acomodación, hiperactividad, etc.). La única valoración global encontrada en la

Aspectos clínicos. Alteraciones de la fase de llenado vesical.

revisión bibliográfica es la de Lin HH et al¹⁹⁸. Estos autores observan en un grupo de mujeres antes de ser sometidas a histerectomía, un 38 % de alteraciones del vaciamiento y 73 % de almacenamiento. En nuestra serie encontramos más de un 90 % de alteraciones de la fase de almacenamiento y más del 80 % de alteraciones de vaciamiento. Estas diferencias pueden explicarse debido a que en nuestra serie la mayoría de los pacientes son varones.

Según Sullivan MP y Yalla SV¹⁹⁹, en pacientes con obstrucción del tracto urinario inferior, la acomodación suele ser menor que en los que no obstruidos.

Agrupando las variables como se ha hecho en este estudio, podemos estudiar la normalidad o anormalidad de esta fase de manera integrada, poniendo además, unos criterios estrictos para su consideración. De esta forma, separamos de manera inequívoca a aquellos pacientes que tienen una fase de llenado absolutamente normal.

Las diferencias encontradas cuando se analizan sólo pacientes con cáncer de próstata puede deberse a los diferentes campos de radiación que se utilizan en estos pacientes frente a los utilizados en otros tipos de tumores, como el caso del cáncer de colon/recto y útero.

5.6 ALTERACIONES DE LA FASE MICCIONAL

5.6.1 RESISTENCIA URETRAL

Dadas las características anatómicas diferenciales entre el varón y la mujer, debemos analizar los dos grupos por separado.

La obstrucción es la mayor complicación del cáncer de próstata localmente avanzado²⁰⁰. Los pacientes del grupo sometido a radioterapia presentaron un porcentaje de obstrucción del tracto urinario inferior determinado a partir de los parámetros de resistencia uretral URA y Número de Abrams y Griffiths (NAG) significativamente menores que el grupo control (29,6% frente a 66% y 36,1% frente a 82,3% respectivamente).

En la literatura, la radioterapia en los cánceres de cérvix no parece afectar ni a la longitud ni a la presión de cierre uretral¹⁰⁰.

La histerectomía radical tampoco parece afectar a los parámetros uretrales, sí en cambio disminuyó la capacidad vesical y la contractilidad. El 47 % presentó incontinencia según Villena-Heinsen C et al¹⁴⁶.

En el caso de la mujer, si tenemos en cuenta como obstrucción un URA >20 (con todas sus limitaciones), en nuestro estudio encontramos un 14,6 % de mujeres radiadas con parámetros de obstrucción.

La causa de esa obstrucción en los varones hay que buscarla principalmente en la próstata. El tamaño prostático es significativamente mayor en el grupo control (sólo un 8% con próstata grado 0), que en el grupo sometido a radioterapia (un 58,8% con próstata grado 0). La otra causa de obstrucción del tracto urinario inferior en varones que es la estenosis de uretra, sobre todo posterior, también es más frecuente en el grupo control (78,4%), que en el de pacientes sometidos a radioterapia (54,1%), aunque en este caso las diferencias son menos pronunciadas. La única localización de la obstrucción que es más frecuente en el grupo de pacientes radiados es la estenosis de la uretra anterior (14%, frente al 2,6% del grupo control). Otra posible causa de

obstrucción es el desarrollo de estenosis a nivel de la anastomosis uretrovesical en pacientes sometidos a prostatectomía radical, que se sitúa alrededor del 4,3 %²⁰¹.

Está extendida la idea de que existe una correlación entre tamaño prostático, protusión endovesical prostática y obstrucción como demuestran algunos autores²⁰². Otros trabajos indican que el volumen prostático no se correlaciona con los datos del test presión detrusor /flujo, y sí el diámetro transversal con el índice de obstrucción vesical²⁰³. De hecho, la mitad de los pacientes con próstatas pequeñas y síntomas del tracto urinario inferior, no está obstruidos, mostrando en el estudio urodinámico, hiperactividad del detrusor o afectación contráctil del mismo²⁰⁴. Para complicar aún más el espectro de situaciones posibles, Eckhardt MD et al ²⁰⁵ nos muestra que, comparando voluntarios sin síntomas, presentaron unos resultados de estudio urodinámicos similares a los que no tenían síntomas, a excepción de un volumen prostático más pequeño.

Recordemos que en nuestra serie incluyó entre los 80 pacientes varones totales con cáncer de próstata, 12 (15 %) pacientes intervenidos de prostatectomía radical, 20 (25 %) cirugía por HBP y 2 ambas (2,5 %).

Del grupo de pacientes varones radiados, un 31 % de pacientes habían sido sometidos a prostatectomía radical y/o a resección transuretral prostática. Esto podría explicar el menor porcentaje de crecimiento prostático en este grupo. La acción de la radioterapia sobre el resto de los pacientes que no han sufrido intervención prostática es posible, ya que el porcentaje de varones con próstata grado 0 es 58.8 %. En el caso de los intervenidos el 70,4 % presentan una próstata grado 0, mientras que en los no intervenidos y sólo radiados, la presentan un 51,2% (un 20% más los pacientes intervenidos de próstata), sin que estos resultados se traduzcan en diferencias en el tamaño prostático entre pacientes intervenidos o no, estadísticamente significativas.

Blaivas et al¹³⁴, encuentran un 69% de obstrucciones uretrales en el grupo de pacientes sometidos a braquiterapia con síntomas del tracto urinario inferior, frente a un 73% del grupo control. Además, estos autores consideran que la braquiterapia origina una mayor incidencia de estenosis uretrales tanto prostáticas como anteriores. Wehle et al²⁰⁶ clasifican los pacientes sometidos a braquiterapia por cáncer de próstata en dos

grupos. Encuentran que los pacientes con un flujo máximo preoperatorio menor de 10 ml/s o un volumen prostático superior a 40 cm³, tiene una mayor probabilidad de padecer después del tratamiento una obstrucción que requiera resección prostática o uretrotomía. Kielb and Clemens¹⁶², por su parte, consideran que los pacientes sometidos a radioterapia previa a la prostatectomía radical tienen más probabilidades de padecer obstrucción urinaria.

Sin embargo, la radioterapia externa no parece originar por sí misma cambios en la resistencia uretral. Así Do et al¹⁰³, no encuentran variación respecto de la obstrucción urinaria a los tres meses de radioterapia por cáncer prostático. Choo et al¹⁵², tampoco encuentran cambios a los 18 meses de la radioterapia.

Aunque el porcentaje de pacientes con URA anormal y obstrucción del TUI según el número de Abrams y Griffiths es mayor en el grupo de varones no sometidos a intervenciones pélvicas, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos.

Dubbleman et al¹⁴⁰ encuentra en pacientes con cáncer de próstata antes de la prostatectomía radical un 49 % de pacientes obstruidos, mayor que en la serie estudiada en esta tesis (35,2 %) después de la radioterapia. Por tanto, en nuestro grupo sí se observa una disminución frente al grupo control y frente a otras referencias de la literatura. Es más, en el trabajo de Fusco et al¹²⁴ en pacientes que acuden por síntomas del tracto urinario inferior, encuentra obstrucción en el 69 % de los casos, bastante mayor que en nuestra serie.

Aunque no disponemos de estudios previos a la radiación, estos datos nos muestran que posiblemente la radioterapia disminuya la obstrucción del tracto de salida vesical. En este sentido, algunos autores como Din OS et al²⁰⁷, han informado, en pacientes con cáncer de próstata avanzado, una tasa de remisión de la obstrucción del tracto urinario inferior, del 54 % con la aplicación paliativa de la radioterapia.

En el trabajo de Heemsbergen WD et al²⁰⁸ observan un 13,5 % de casos de obstrucción del tracto urinario inferior en pacientes radiados, prácticamente la mitad antes de los dos años desde la finalización de la radioterapia y la otra mitad más allá de los dos años. Según estos autores, la dosis recibida en la región del trigono en la vejiga,

es predictora para la presentación de complicaciones obstructivas, después de los dos años de la radioterapia, en el cuello vesical. Otros factores predictivos son la presencia de toxicidad urinaria aguda y las intervenciones de resección transuretral de próstata antes de la radioterapia. En nuestro grupo de pacientes radiados se observan un 36.1 % de pacientes obstruidos tras la radioterapia, mayor que en este estudio.

Posiblemente esta diferencia con nuestra serie podría deberse al tiempo de seguimiento o a otras variables no controladas, como la definición de obstrucción y si emplean o no criterios urodinámicos objetivos.

No se encuentran diferencias entre ambos grupos en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia entre los pacientes que presentan obstrucción y los que no la presentan.

5.6.2 CONTRACTILIDAD DEL DETRUSOR

Las alteraciones postradioterapia descritas anteriormente, también podrían explicar la existencia de alteraciones de la contractilidad en los pacientes sometidos a radioterapia, sin olvidar los cambios propios de la edad en la pared vesical y la inervación vesical de la misma.

El 40 % de los hombres y el 13,3 % de las mujeres sometidas a un estudio urodinámico por síntomas del tracto urinario inferior tienen alteración contráctil del detrusor, además, esta circunstancia aumenta su frecuencia con la edad según datos publicados en la literatura²⁰⁹. En nuestro grupo de radiados, la afectación de la contractilidad está alrededor del 34 % en los hombres radiados, tanto en la isométrica (W_{max}) como en la isotónica (W_{80-20}). En las mujeres, en cambio, el W_{80-20} se encuentra disminuido en un 26%. En el trabajo ya citado de Dubbleman¹⁴⁰, encontraban en el estudio urodinámico previo a la prostatectomía radical un 75 % de alteración de la contractilidad isométrica medida mediante el parámetro W_{max} . En nuestro grupo control el 23,8 % presenta alteración del W_{max} y el 60 % del W_{20-80} .

Con la edad se producen cambios ultraestructurales en la pared vesical que pueden justificar la alteración de la contractilidad encontrada. Así, Elbadawi A et al¹³⁷

observan en biopsias de pared vesical de pacientes añosos estudiados con microscopía electrónica, que el patrón dominante del sarcolema es el de bandas densas con empobrecimiento de la *caveolas* (invaginaciones de la membranas que constituyen pequeñas balsas lipídicas) de las zonas interpuestas con ensanchamiento de los espacios intercelulares musculares y escaso colágeno. A esto se une el hallazgo de degeneración de los miocitos y de los axones. Todos estos cambios pueden afectar el intercambio y el almacenamiento de iones que participan en el mecanismo de acoplamiento excitación-contracción del músculo a través de agotamiento de las *caveolae*. La degeneración generalizada de las células musculares y los axones, superpuesto sobre el patrón de bandas densas, parece ser el correlato estructural de la alteración de la contractilidad del detrusor en el proceso de envejecimiento del detrusor.

En nuestro estudio observamos que el porcentaje del grupo de pacientes sometidos a radioterapia con un Wmax disminuido no era significativamente mayor que el del grupo control (34,2% frente al 23,8%). Sin embargo, la potencia contráctil medida mediante el parámetro W80-20 mostró que el porcentaje de pacientes con este parámetro disminuido era significativamente mayor en el grupo control (33,8% frente a 60%).

Las mujeres radiadas presentaban un mayor porcentaje de afectación contráctil del detrusor que los hombres, pero sin llegar a la significación. En mujeres tras la histerectomía radical se ha observado que la alteración más relevante es la alteración de la contractilidad de la vejiga, acompañada por la utilización de prensa abdominal. Los mecanismos patofisiológicos subyacentes son la disminución de las propiedades visco-elásticas de la pared vesical producidas por la agresión quirúrgica y daños parciales de la innervación de la misma²¹⁰. Los cambios producidos en la estructura de la pared vesical por la radioterapia, podrían también jugar un papel importante.

Los estrógenos parece que juegan un papel en la contractilidad de la vejiga²¹¹.

El 12 % de los pacientes con afectación contráctil del detrusor habían sido sometidos a prostatectomía radical más radioterapia en nuestra serie. Por lo tanto un alto porcentaje de pacientes con afectación de la contractilidad no habían sido sometidos a

intervención quirúrgica pélvica. ¿Podría deberse este efecto a la radioterapia o a la presencia de enfermedad tumoral? Dubbleman et al¹⁴⁰, ya citado con anterioridad, observa un 75 % de pacientes con afectación de la contractilidad entre los cánceres de próstata antes de ser sometidos a tratamiento quirúrgico. Es evidentemente mayor que los datos obtenidos post-radioterapia en nuestra serie.

En el trabajo de Porena M et al¹⁶¹ citado anteriormente, informan de alteraciones de la contractilidad preoperatoria en un 29 al 61 % de los casos en pacientes con cáncer de próstata y su aparición *de novo* en un 47 %, recuperándose en aproximadamente la mitad de los pacientes. Entre los varones de nuestro estudio, el 55,6 % presentaba esta alteración después de la radioterapia, situándose en el rango establecido por estos autores para la evaluación previa al tratamiento y en el grupo control es incluso mayor, con un 62,6 %. Dado que estos mismos autores refieren que la mitad de los pacientes recupera la contractilidad, nos deberíamos haber encontrado con menos alteraciones de la contractilidad dado que la mayoría de los pacientes tienen un seguimiento a largo plazo. O bien por alguna razón no se ha producido en nuestro grupo radiado la mejoría esperada según estos autores en los pacientes intervenidos por prostatectomía, o bien, por el largo seguimiento, se han ido solapando los efectos del envejecimiento vesical.

Sekido et al¹⁵⁹, también refiere varios casos de contractilidad del detrusor disminuida después de radioterapia vesical por carcinoma invasivo. Pero Kielb and Clemens¹⁶² no encuentran diferencias significativas entre pacientes con incontinencia urinaria sometidos a prostatectomía radical con o sin radioterapia respecto de la contractilidad del detrusor. De hecho, en un trabajo experimental en perros irradiados, no se encuentran alteraciones de la contractilidad a largo plazo, con 5 años de seguimiento²¹².

Los parámetros que miden la contractilidad del detrusor se derivan de la ecuación de Hill que modeliza la contracción muscular. Esta ecuación establece que existen dos variables contráctiles: la fuerza de contracción del músculo y su velocidad de acortamiento. Ambas variables se relacionan entre sí de manera inversa: a máxima fuerza contráctil, la velocidad de acortamiento es cero y viceversa. La aplicación de esta

ecuación a la dinámica del detrusor da lugar a dos parámetros¹¹⁸. El parámetro W_{max} relacionado con la máxima fuerza contráctil o presión isométrica y el parámetro W_{80-20} relacionado con la velocidad de acortamiento o presión isotónica. Una W_{80-20} disminuida significa que la contracción del detrusor se agota por disminuir su velocidad contráctil, aunque la fuerza contráctil máxima no esté alterada²¹³. En el sexo femenino el W_{max} no es fiable.

La disminución de la potencia contráctil origina la aparición de residuo postmiccional, ya que el detrusor no es capaz de mantener su contractilidad hasta eliminar toda la orina acumulada. Es más, según algunos autores, la presencia de residuo se relaciona más con una alteración de la contractilidad que con la obstrucción del tracto urinario de salida²¹⁴.

No está claro que la radioterapia origine una mejoría de la actividad contráctil del detrusor principalmente en su componente isotónico. Es más lógico que la radioterapia no altere la contractilidad y que las diferencias observadas entre ambos grupos sean debidas a que el grupo control formado por pacientes con hiperplasia prostática benigna presente una contractilidad disminuida. Otra posible explicación sería que, al mejorar la obstrucción, mejore la contractilidad. Algunos parámetros de contractilidad, como el P_w (potencia al flujo máximo), podrían mejorar después del tratamiento de la obstrucción. Experimentalmente, en conejos, se ha demostrado que la severidad y la duración de la obstrucción se asocian a una disminución de la contractilidad del detrusor²¹⁵.

No está claro que la alteración de la contractilidad en pacientes no obstruidos se deba a un deterioro de la contractilidad vesical *per se* en pacientes añosos. Dado que la fuerza de la contracción y su duración depende de la actividad de la inervación eferente y de las respuestas reflejas a la actividad sensorial, puede que los cambios estructurales y funcionales que se producen en el envejecimiento, alteren el componente aferente sensorial de la vejiga²¹⁶.

Después de la prostatectomía radical está descrita una alteración de la contractilidad vesical, con “hipoactividad” diagnosticada mediante estudio urodinámico

en el 41 % de los pacientes intervenidos. No se encontró obstrucción en el 17 % ni hiperactividad del detrusor en el 27 % en el mismo trabajo publicado por Chung DE et al¹⁹⁵.

5.6.3 VALORACIÓN GLOBAL DE LA FASE DE VACIADO VESICAL

No se ha encontrado en la literatura consultada ningún trabajo que exponga de manera global las alteraciones de la fase de vaciado en pacientes sometidos a radioterapia pélvica. Esta valoración se ha realizado, como en el caso de la fase de llenado, exclusivamente con hombres, y el multivariante con hombres diagnosticados de cáncer de próstata.

En el estudio exploratorio, se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes con una fase de vaciado normal y los que la tenían anormal, en las variables radiación (más frecuentemente anormal en los pacientes no radiados). No se encontraron diferencias con la edad.

Como se ha visto en la discusión anterior variable a variable, se ha encontrado una menor obstrucción en los pacientes radiados que en los del grupo control, lo que podría explicar los mejores resultados de esta fase de vaciamiento entre los radiados, con su consecuente mejoría de la contractilidad frente a los que mantienen la obstrucción.

Se ha observado una $p < 0,05$ en cuanto al tamaño prostático, observando una mayor proporción de pacientes con la fase de vaciado normal entre los que tenían una próstata de menor tamaño.

Sin embargo, ni las intervenciones sobre la hiperplasia benigna de próstata, ni las cirugías radicales pélvicas han presentado unas p significativas.

Cuando se ha realizado el multivariante se han incluido las variables con significación y tendencia a la significación y las que son relevantes desde el punto de vista clínico. Así se han incorporado la edad, el tamaño prostático y por su puesto la pertenencia al grupo de radiados.

Aspectos clínicos. Alteraciones de la fase miccional.

La única variable que explica en nuestro modelo las diferencias entre presentar una fase de vaciado anormal y normal es la pertenencia al grupo de pacientes radiados, presentando éstos, una probabilidad mucho menor ($OR = 0,05$) de presentar una fase de vaciado anómala. Por lo tanto, habría que buscar más explicación para este hecho que la mera disminución del tamaño prostático.

5.7 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

El tejido neural es más resistente a la radiación que el tejido glial o el endotelio. Por esta razón, se considera que el daño endotelial tardío, en particular en las pequeñas y medianas arteriolas, puede ser la causa de la lesión del sistema nervioso post-radioterapia. La desmielinización puede ser común y presentarse como una lesión precoz. La radiación, dependiendo del área irradiada, puede producir plexopatía o neuropatía. Esta última es infrecuente, y conviene diferenciarla de lesión neurológica por recurrencia del tumor. Las lesiones del plexo lumbosacro pueden producirse en los pacientes sometidos a radioterapia pélvica y retroperitoneal. Su presentación es rara, tardía y se caracteriza por una paraparesia asimétrica con arreflexia, pero sin alteraciones sensoriales ni pérdida del control del esfínter. Suele ser progresiva y autolimitada²¹⁷.

La disfunción neurógena del tracto urinario inferior se demostró en el 78,3% del grupo sometido a radioterapia y en ningún caso del grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Esta disfunción correspondió fundamentalmente a la lesión pudenda tipo Neurona Motora Inferior (NMI). De los 66 pacientes sometidos a electromiografía selectiva de aguja, 19 (28,8 %) casos de potenciales de denervación y 46 (69%) casos de potenciales de reinervación. También hubo 16 casos de detrusor acontráctil (12 %), 9 (9,9 %) en varones radiados, por posible afectación del elemento parasimpático. Sin embargo la proporción de detrusor acontráctil fue algo mayor a la del grupo control (4 %)

Goldberg ID et al²¹⁷ ya describió clásicamente la arreflexia como consecuencia de la radioterapia.

En el trabajo ya citado de Fusco et al¹²⁴, encuentra en su serie un 9 % de pacientes con detrusor acontráctil en los pacientes referidos a estudio urodinámico por LUTS. En nuestra serie encontramos un 4 % de detrusor acontráctil en el grupo control y un 9,9 % como diagnóstico urodinámico en los radiados, siendo parecido al de la población no radiada de Fusco.

Otro hecho que se ha observado en la serie estudiada es la existencia de una pequeña parte de pacientes en los que se ha observado una descentralización simpática basada en un cuello vesical abierto al llenado vesical, sin acompañarse de contracción del detrusor o prensa abdominal.

No se han encontrado referencias en la literatura sobre la descripción de la descentralización simpática en los casos de radioterapia.

En la cirugía pélvica también pueden resultar dañados los plexos autonómicos y los nervios periféricos. La prostatectomía radical origina lesiones pudendas periféricas. Salinas et al²¹⁸ refieren que en pacientes incontinentes post prostatectomía radical se encuentran potenciales de denervación en el 80% de los casos.

El papel del esfínter estriado en la continencia no solo activa, sino pasiva, no debe ser ignorado según propone en su trabajo Yalla SV et al²¹⁹, por lo que la lesión de su innervación puede tener un papel importante en los efectos adversos postradioterapia.

La radioterapia por neoplasia origina entre sus efectos secundarios neuropatía y miopatía periférica²²⁰. Yeoh et al²²¹ describen la presencia de alteraciones electromiográficas rectales tras radioterapia pélvica por cáncer ginecológico, y Iglicki et al²²² refieren la presencia de plexopatía lumbosacra tras radioterapia pélvica. Esteban et al²²³ también recogen en su serie un caso de disfunción neurógena del tracto urinario inferior periférica por radioterapia.

Sin embargo en nuestra serie a diferencia de otras como la publicada por Sakakibara et al¹⁷⁴, solo hemos encontrado lesiones tipo neurona motora inferior. Esto indica que la radioterapia sólo afectó a los nervios periféricos o *filum terminal* sin ocasionar lesiones medulares suprasacrales. Esto es perfectamente compatible con los casos de la serie estudiada, ya que los campos de radiación utilizados se circunscriben a la pelvis.

En el estudio exploratorio bivalente, se encuentran relaciones significativas entre la alteración en la EMG de aguja y la edad, tamaño prostático, el haber recibido radiación y el haber desarrollado una vejiga neurógena. Es importante reseñar que no se

encuentran diferencias entre los pacientes con cirugías radicales previas en cuanto a la afectación EMG.

En la edad, únicamente se ha relacionado en los mayores de 80 años, por lo que podría haber otras alteraciones neurológicas debidas a la edad, Además la velocidad de conducción en personas mayores se ve alterada²²⁴.

En el modelo multivariante, el único factor que queda es la radiación. Es evidente que tanto en la prostatectomía radical, como en las intervenciones por cáncer de colon y recto y las ginecológicas, se producen y están descritas alteraciones de la innervación a distintos niveles, pero en esta serie, no alcanza significación.

No se ha encontrado en la literatura referencias a estudios EMG post radioterapia prostática.

En nuestros casos, no se ha demostrado la secuencia que parecería más lógica de denervación/reinnervación, solapándose ambas circunstancias, demostrándose potenciales de denervación en fases tardías y prolongándose la reinervación más allá de los 100 meses.

Es de destacar la demostración de fenómenos de denervación más allá de las fases iniciales, lo que pondría de manifiesto, la actuación de la radioterapia en periodos de tiempo muy prolongados, en contraste con los fenómenos de denervación postraumático o postquirúrgico. Esteban M y Salinas J²²⁵ han estudiado la reinervación en 30 pacientes sometidos a cirugía pélvica. Encuentran reinervación del detrusor en un 20 % de los pacientes masculinos con un periodo medio del 44,6 meses, del pudiendo en un 77,2 % con un periodo medio de 17,6 meses. Encuentran en el EMG 17 (56,6 %) casos de potenciales polifásicos y con aumento de la duración o la amplitud en 3 (10 %) casos. La reinervación simpática se demostró en un paciente (16,6%) a los 60 meses.

En nuestra serie, encontramos en los varones un 29,8 % de denervación y un 73,7 % de reinervación. Un 75 % de potenciales polifásicos y con aumento de la amplitud o duración en un 11,9 % de los casos. Como se puede comprobar son resultados bastante similares a los encontrados en las lesiones postquirúrgicas. La media de tiempo de los pacientes que presentan denervación en nuestra serie es de 72,9 meses

y la de reinervación de 66.5 meses, periodos más extensos que los hallados en la literatura.

En nuestro estudio no podemos valorar la reinervación simpática ni parasimpática, ya que no disponemos de estudios vídeo-urodinámicos secuenciales. El componente somático sí, gracias al estudio de los potenciales en la electromiografía selectiva del esfínter.

En la serie de Turollo A et al²²⁶ en la que se estudian 219 pacientes sometidos a cirugía por cáncer de recto, sólo 8 pacientes a los 6 meses de seguimiento, referían sintomatología urinaria, uno de los cuales requirió cateterismo por vejiga neurógena. Los peores resultados los obtuvieron los pacientes sometidos a amputaciones abdominoperineales.

Como hemos visto anteriormente, la innervación vésicoesfinteriana depende del parasimpático y del simpático como sistema vegetativo y el somático. Se puede producir reinervación de los tres elementos.

La reinervación parasimpática puede explicar el paso de un reflejo miccional ausente (lesión tipo motora inferior) como expresión de una descentralización parasimpática, tras años de evolución, a un reflejo miccional involuntario. La mayoría de las veces se produce de manera incompleta y sin una integración con el sistema nervioso central. Esta reinervación ha sido demostrada experimentalmente²²⁷.

En su revisión bibliográfica Nouhaud FX et al²²⁸ recogen los intentos de reinervación efectuados en humanos con resultados dispares.

También existen evidencias de reinervación del elemento somático pudiendo debido a la demostración de potenciales polifásicos y potenciales de duración y/o amplitud aumentadas. En el trabajo de Esteban et al²²⁵, citado anteriormente sobre pacientes con disfunción vésicoesfinteriana postquirúrgica, encuentran datos de reinervación del elemento somático pudiendo en ambos sexos, más precoz (17,6 meses) y frecuente (con un 72 % de los casos) que el elemento parasimpático. En nuestra serie de las 66 EMG efectuadas, un 69,7 % presentaban potenciales sugerentes de

reinervación. Esta cifra se acerca mucho a la presentada en el trabajo de Esteban con pacientes quirúrgicos.

La neuropatía del pudendo también se ha descrito como consecuencia de la quimiorradiación neoadyuvante en tumores de recto por produciendo una prolongación de la latencia motora del nervio pudendo, pudiendo contribuir a la incontinencia fecal²²⁹.

La reinervación del componente somático sería más efectiva que el componente autonómico también posiblemente por el tipo de terminación nerviosa en la placa motora. El sistema autónomo termina a más distancia de los receptores musculares, con una reinervación más difusa²³⁰.

El sistema parasimpático y simpático se regenera más lentamente que el somático probablemente por estar menos mielinizado y como hemos visto, la vaina de mielina es un componente importante para esta reinervación. La reinervación suele producirse en pacientes más jóvenes, con una media de 45,4 años según Esteban et al²²⁵. En nuestra serie, la edad media de los pacientes que presentan reinervación es de 70,5 años, mientras que entre los que no la presentan es de 68,5 años. Es decir encontramos pacientes más añosos también con fenómenos de reinervación y sin una diferencia evidente de edad entre los que tienen o no fenómenos de reinervación en el electromiograma.

No se han encontrado diferencias entre pacientes con o sin intervenciones pélvicas en cuanto a potenciales EMG ni entre hombres y mujeres.

No se encontró diferencia en cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia entre el grupo con o sin denervación, pero sí en la reinervación, presentando un tiempo mayor en el grupo de pacientes que presentan reinervación, lo que concuerda con los hallazgos tanto experimentales como en humanos que se han mostrado anteriormente, ya que la reinervación requiere de más tiempo para aparecer debido a los complejos mecanismos subyacentes a la regeneración axonal.

En la serie de Esteban et al²²⁵, observan que por encima de 48 meses es infrecuente encontrar potenciales de reinervación pudendos. En nuestra serie se

observan hasta los 180 meses, presentando el 60,9 % de los casos de reinervación más de 48 meses de evolución tras la radioterapia.

La aparición de la reinervación puede tener consecuencias favorables para la recuperación funcional. En la incontinencia de esfuerzo en la mujer, Mazo EB et al²³¹ han constatado que la EMG del esfínter con aguja aporta elementos pronósticos respecto al tratamiento rehabilitador. Así, los mejores resultados se obtienen en mujeres con reinervación moderada del esfínter y los peores en aquellas pacientes que presentan denervación o reinervación muy severa.

Tras la intervención por cáncer de recto sometidos a radioterapia en una serie de 14 pacientes²³², se observan 2 neuropatías periféricas y una vejiga neurógena. No podemos aseverar si la patofisiología subyacente se debe a las lesiones quirúrgicas o rádicas. En este sentido se han descrito casos esporádicos de plexopatía, con incontinencia fecal, tras la radioterapia posiblemente producidos por una plexopatía lumbosacra²²³.

El tamaño prostático se comporta como factor pronóstico, a mayor tamaño postradioterapia, menos probabilidades de afectación EMG. Esto se podría explicar porque el mayor tamaño prostático postradioterapia sugiere menor efecto prostático y por tanto menor probabilidad de efectos secundarios, como la afectación del nervio pudiendo- Por el contrario, las próstatas 0, sugieren mayor efecto prostático, aumentando tanto la probabilidad de efectos secundarios pudendos y alteraciones EMG.

Por tanto, el hecho de que se demuestre alteraciones del EMG también en la radioterapia, pone de manifiesto que posiblemente en la patofisiología de la incontinencia y de los trastornos urinarios posteriores a la radioterapia, la afectación neuroaxonal juegue un papel importante.

5.8 REFLUJO VESICoureTERAL

La irradiación del uréter puede producir fibrosis/estenosis ureteral, pero es poco frecuente. Es más habitual en tratamientos combinados y su aparición depende de la longitud del uréter irradiado, la presencia de tumor y la manipulación quirúrgica^{29, 233}.

El reflujo vesicoureteral asociado a radioterapia no es una complicación que esté descrita frecuentemente en la literatura médica. Zoubek et al⁸² describen la aparición de reflujo vesicoureteral como complicación de la radioterapia pélvica en el tratamiento de cáncer de cérvix, estando descrita también la estenosis ureteral por fibrosis²³⁴. Así mismo, se ha descrito como consecuencia del tratamiento radioterápico del carcinoma vesical²³⁵ y también se ha descrito la aparición de reflujo vesicoureteral tras la realización de una prostatectomía radical²³⁶.

En el trabajo de Gellrich J et al²³⁷ en el que estudian 30 mujeres tratadas por cáncer de cérvix uterino que han desarrollado hidronefrosis, 6 habían recibido radioterapia primaria y el resto cirugía y radioterapia adyuvante, observando 19 estenosis ureterales, 4 de ellas bilaterales, una necrosis ureteral distal, 3 casos de reflujo ureteral bilateral, 5 fistulas vésicovaginales, una fistula vésico intestinal, contracción fibrótica grave vesical en 6 casos y 2 estenosis uretrales. El tiempo entre la radioterapia y la aparición de estas graves secuelas medio es de 19,4 años. En la causística que se presenta, sólo una mujer presentó estenosis ureteral y había sido sometido a histerectomía por cáncer uterino y radioterapia, también con un largo seguimiento. En este sentido, en nuestra serie, esta complicación también se presenta de forma tardía, ya que estudiando el tiempo transcurrido desde la aplicación de la radioterapia, el grupo de pacientes con reflujo llevaba más tiempo radiado que el grupo sin reflujo.

El reflujo vesicoureteral estaba presente en el 13,2% de los pacientes del grupo sometido a radioterapia frente al 4,2% del grupo control. Esta cifra se corresponde con el hallazgo del trabajo descrito anteriormente en el que observaron un 10 % de mujeres radiadas que presentaban reflujo.

La mayor prevalencia de reflujo en el grupo de pacientes irradiados se corresponde con una mayor frecuencia de disminución de la acomodación vesical, que

coincide con Cho et al ¹⁶⁶, que refieren que el reflujo vesicoureteral se asocia con más frecuencia a pacientes que presentan un incremento lineal de la acomodación.

Si se confirma una interacción entre la prostatectomía radical y la radioterapia en el sentido de que la acomodación vesical disminuye mucho más en pacientes sometidos a prostatectomía radical que después son irradiados, este dato debe ser tenido en cuenta al indicar un posible tratamiento coadyuvante después de prostatectomía radical. De hecho se encuentra en la serie estudiada un riesgo hasta 5 veces mayor entre los pacientes que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas pélvicas frente a los que no han sido intervenidos para el reflujo vésicoureteral.

Se ha descrito el reflujo en pacientes sometidos a radioterapia intersticial del cáncer vesical hasta en un 58 % de los casos²³⁵. También se ha descrito como complicación en pacientes sometidas a radioterapia por cánceres ginecológicos. No se han encontrado referencias en pacientes con cáncer de próstata. La patofisiología incluye desde factores anatómicos (longitud del trayecto intramural, oblicuidad, etc.), en el que se han implicado factores genéticos, siendo más frecuente el reflujo en el adulto en mujeres²³⁸, así como funcionales como señala Salinas et al²³⁹.

En nuestra serie no hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres, con un 14 % de las mujeres radiadas que presentaban reflujo frente a un 12,9 % en varones.

5.9 ESTENOSIS URETRAL.

La observación de estenosis de uretra en pacientes sometidos a radioterapia externa en la literatura es baja siendo del 2 % para la radioterapia externa y del 12 % para la braquiterapia⁸⁶.

Según los datos de Elliott SP et al²⁴⁰ refieren un 1,7 % de estenosis uretrales en los pacientes sometidos a radioterapia sólo y del 8,4 % para la prostatectomía radical. Los factores de riesgo que identifican son el tipo de tratamiento primario del cáncer de próstata y el índice de masa corporal: A mayor índice más riesgo. No aportan el porcentaje según la localización de estenosis anteriores o posteriores. La media de seguimiento es de 2,7 años. El riesgo de estenosis uretral en braquiterapia se estima en 8,2 % e a los dos años, con un 50 % de la porción bulbomembranosa y el 33 % en la región del esfínter externo²⁴¹.

En pacientes sometidos a braquiterapia, se ha encontrado estenosis uretral en el 3,8 % de los pacientes, con un seguimiento medio de 53 meses²⁴². Vicini FA et al²⁴³ encuentra una frecuencia de 3,1 % de estenosis en sus 161 pacientes sometidos a radioterapia conformacional más braquiterapia de alta dosis. La combinación de radioterapia externa y braquiterapia externa es la que más incidencia de estenosis uretral presentó²⁴⁴.

En la serie de Hindson BR et al²⁴¹ de 354 pacientes sometidos a braquiterapia, la mayoría de las estenosis se produjeron en la uretra bulbomembranosa (50%) o la región del esfínter externo (33%). Así mismo señalan que el riesgo de estenosis a dos años era del 31,6 % en los que recibieron 19 Gy/2, aunque globalmente era de un 8,2 %.

Entre nuestros pacientes, presentan estenosis 43 pacientes en total (29,6 %), de las cuales, la mayoría de ellas son estenosis de la uretra posterior prostática. Si bien de los pacientes a los que se les realizó una cistografía presentaban disminución de la luz uretral un 41,3 % de los pacientes. El 12 % corresponden a estenosis uretrales anteriores. Es un porcentaje llamativamente mayor que los recogidos en la literatura. Si nos limitamos a las estenosis de la uretra anterior (distal en la mujer), encontramos sólo 1 caso en mujeres y de los 6 casos que se observaron en hombres, tan solo uno había

sido sometido a cirugía de HBP. En cuanto a las posteriores (proximal en la mujer), el 38.5 % había sido sometido a cirugía pélvica. Por tanto, en nuestro grupo de pacientes radiados, la mayoría son varones sin antecedentes quirúrgicos.

Es más, en nuestro grupo estudiado, encontramos mayor probabilidad de presentar disminución de la luz uretral entre los pacientes que no han sido intervenidos en la región pélvica que entre aquellos que sí han sido operados. No se encuentran diferencias en la localización de la estenosis. Esto parece contradecir los hallazgos de otras series, en las que se encuentra más estenosis entre los pacientes intervenidos.

Posiblemente la diferencia pueda explicarse por el hecho de que las estenosis diagnosticadas en los distintos trabajos publicados, se hagan en pacientes con alta sospecha clínica, no realizando cistografías en pacientes sin sospecha. Así, lo más probable es que se hayan diagnosticado estenosis subclínicas o sin clara repercusión sintomatológica. En nuestro caso, 23 pacientes (55 %) de los que presentaban disminución de la luz uretral y un 24 % del total de pacientes, estaban obstruidos. Quizás haya que tener en cuenta también el tiempo transcurrido desde la radiación y por tanto el tiempo de seguimiento, si bien en nuestra serie no encontramos diferencias en el tiempo transcurrido desde la radioterapia en el grupo con o sin estenosis. Por último la terminología es importante. En la literatura anglosajona, para algunos autores estenosis uretral se refiere únicamente a estenosis de la uretra anterior. Por otra parte, aquellas estenosis de uretra posterior podrían incluir a las estenosis de la uretra prostática y las esclerosis del cuello vesical. Además, en ocasiones no se refiere la localización exacta de la estenosis. Cerca del 90 % de las estenosis uretrales postradioterapia descritas en la literatura se sitúan en la uretra bulbomembranosa.

La disminución de la luz uretral es más frecuente en los hombres que en las mujeres, lo que reproduce la experiencia clínica.

No parece haber diferencias significativas según la dosis de radiación (60-70 Gy), sí por la técnica empleada, en la toxicidad urinaria a largo plazo^{245, 246}. Sin embargo, en el caso de la braquiterapia, pudiera haber una relación con la aparición de estenosis uretral dependiente de la dosis liberada en la zona apical de la próstata²⁴⁷.

Cuando comparamos los varones con el grupo control, se encuentra más casos de estenosis o disminución de la luz uretral en los pacientes de este último grupo que en los radiados, posiblemente debido a la presencia concomitante de hipertrofia benigna de próstata, ya que la diferencia se invierte si atendemos a las estenosis de uretra anterior. La disminución del tamaño prostático debido a la radioterapia también es un factor a tener en cuenta.

Las estenosis uretrales no son sinónimo de obstrucción. Existen estenosis sin obstrucción. Por otro lado, sin estenosis a nivel de la uretra o el cuello vesical, es extremadamente raro encontrar obstrucción. En estos casos, el papel de la video-urodinámica es sumamente importante para establecer el diagnóstico.

5.10 FÍSTULAS

Las fístulas como consecuencia de la utilización de la radioterapia son complicaciones afortunadamente raras, si bien en aumento, por el empleo de mayores dosis de radiación, combinación de tratamientos y los tratamientos de rescate. Como ejemplo, en 1977 el 3,8 % de las fístulas urorectales se atribuían a la utilización de la radioterapia, mientras que en la actualidad se está en torno al 49.6 %²⁴⁸. La incidencia es 10 veces mayor en pacientes que han recibido radioterapia²⁴⁹. Su aparición suele ser tardía, entre 17 y 36 meses después de la radioterapia²⁵⁰.

En el trabajo de revisión de Chrouser KL et al²⁵¹ con 51 pacientes con fístulas urinarias secundarias a radioterapia por cáncer de próstata, observan que el 30 % habían recibido radioterapia externa solamente, otro 30 % braquiterapia y 40 % una combinación de ambas. El 80 % eran fístulas rectales. De estos pacientes con fístulas rectales, el 81 % tiene historia de estenosis rectal, estenosis uretral, biopsia rectal, tratamiento con argón, o resección transuretral después de la radioterapia.

Encontramos menos fístulas entre nuestros pacientes que otras series. Si comparamos los resultados de nuestra muestra con los de Gellrich J et al²³⁷ ya citado, nuestros pacientes presentaban 6 fístulas (4 % de todos los pacientes), sólo una se presentó en un varón con una amputación abóminoperineal y el resto en mujeres, a su vez intervenidas, menos en un caso, 3 de cáncer de útero y una de cáncer de colon. A

Aspectos clínicos. Fístulas.

diferencia de los trabajos referidos, tenemos 3 casos de fístulas en los primeros 12 meses tras la radioterapia.

5.11 FORTALEZAS Y DEBILIDADES

5.11.1 FORTALEZAS

El número de pacientes de la muestra es de los más elevados encontrados en la literatura internacional con valoración urodinámica en pacientes radiados.

El hecho de haber realizado todos los estudios un mismo equipo, disminuye la variabilidad interobservadores. Por otra parte, en este estudio se han realizado todos los estudios urodinámicos respetando las buenas prácticas urodinámicas consensuados internacionalmente y se han establecido los criterios diagnósticos de forma clara y objetiva, utilizando aquellos parámetros refrendados la evidencia científica, hecho este que no se suele mencionar en los trabajos consultados.

En muy pocos casos encontramos, entre los trabajos publicados, la realización de un estudio urodinámico completo y menos frecuente aún con estudio de imagen del tracto urinario inferior en pacientes sin sospecha de fistulas y otras alteraciones. El estudio de la contractilidad vesical en este tipo de pacientes es francamente escaso.

Una novedad indudable es el estudio electromiográfico con aguja del esfínter periuretral. Se ha encontrado alguna referencia, si bien es cierto que escasa, en pacientes sometidos a prostatectomía radical, pero no en pacientes radiados.

Por último, el tratamiento novedoso del tratamiento estadístico de las fases de llenado y vaciado de manera global, aportan una visión menos parcial de las alteraciones del tracto urinario inferior en pacientes sometidos a radioterapia pélvica.

Este trabajo deja abierta la posibilidad y necesidad de nuevos enfoques y estudios de los aspectos urodinámicos de los pacientes sometidos a radioterapia pélvica, que pueden aportar conocimientos de la patofisiología del daño sufrido por el tracto urinario inferior tras la radiación y que, en algunos casos, pudieran servir para establecer factores pronósticos, estrategias preventivas para minimizar el daño y nuevos enfoques terapéuticos de las complicaciones.

5.11.2 DEBILIDADES

Las limitaciones de este estudio son las inherentes a todo estudio observacional retrospectivo. La incidencia real de los síntomas y de las alteraciones funcionales del tracto urinario inferior no las podemos estimar, al haber realizado los estudios en pacientes sintomáticos referidos a la unidad de urodinámica. No disponemos de estudios urodinámicos previos a la administración de la radioterapia ni estaban disponibles los datos de las técnicas radioterápicas para permitir una evaluación de los factores de riesgo en este sentido. Respecto al grupo control, lo ideal sería haber contado con un grupo de pacientes diagnosticados de cáncer sin tratar, pero no fue posible por consideraciones éticas.

Las deficiencias de este tipo de estudios, incluyendo la presente serie, ponen de manifiesto la importancia de continuar investigando mediante la realización de estudios prospectivos utilizando métodos de evaluación consensuados y uniformes, desarrollados para abordar las cuestiones pertinentes.

CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES

1. Los síntomas funcionales del trato urinario inferior postradioterapia pélvica fueron tanto de llenado como miccionales, tanto en la serie general, como en la serie de radioterapia prostática.
2. El tamaño prostático fue significativamente menor en la serie postradioterapia prostática que en el grupo control, lo que demuestra la eficacia de esta terapéutica a nivel del órgano diana. Por otra parte, un mayor tamaño prostático se relacionó significativamente con una flujometría alterada.
3. La serie de pacientes postradioterapia presentó menos alteraciones en los datos de la flujometría, así como un menor porcentaje de residuo postmiccional que en el grupo control, que va a estar en relación con una mejoría de la resistencia uretral (obstrucción) y menor afectación de la contractilidad del detrusor (lesión parasimpática S2-S4 elemento pélvico) durante la fase de vaciado vesical.
4. Las alteraciones de la fase de llenado vesical fueron más frecuentes en la serie postradioterapia prostática, en lo que se refiere a la capacidad y acomodación vesical. No así en lo que respecta a la hiperactividad del detrusor.
5. La radioterapia prostática produce lesiones a nivel del nervio pudendo (S2-S4 elemento somático) pudiendo demostrarse datos de denervación incluso en periodos tardíos postradioterapia. Estas alteraciones electromiográficas fueron significativamente más frecuentes en los casos donde la radioterapia consiguió una mayor reducción del tamaño prostático.
6. La radioterapia prostática se relacionó significativamente con la presencia de incompetencia del cuello vesical (por lesión simpática periférica D10-L2), incontinencia urinaria de esfuerzo, estenosis uretral anterior y reflujo vésicoureteral, siendo este último más frecuente en un mayor tiempo transcurrido desde la radioterapia.
7. Se ha observado que la radioterapia prostática ha producido algunas alteraciones funcionales del tracto urinario inferior, correspondiendo estos más a la fase de llenado que a la miccional. La cirugía pélvica puede incrementar algunos factores de riesgo de la radioterapia.

RESUMEN SUMMARY

VII.- RESUMEN/SUMMARY

7.1 RESUMEN

Introducción:

El aumento del número de pacientes de cáncer y de su supervivencia, ha hecho incrementar el interés por los efectos secundarios de sus tratamientos, tanto a corto como a largo plazo. Uno de cada dos pacientes con cáncer, han sido tratados única o parcialmente, con radioterapia. Entre los tumores pélvicos más frecuentes se encuentra el cáncer de próstata, que supone la tercera causa de muerte por cáncer en el varón en nuestro país.

Las alteraciones urodinámicas, consecuencia del tratamiento quirúrgico del cáncer en diversos órganos pélvicos, han sido bien estudiadas. Sin embargo, las consecuencias funcionales en el tracto urinario inferior (TUI), de la radioterapia en el tratamiento, bien único o combinado con cirugía, no han recibido la misma atención.

En España no se ha encontrado ningún trabajo publicado, en revistas indexadas al menos, que trate de manera exclusiva la afectación del TUI después de la radioterapia incluyendo datos urodinámicos, cistográficos y electromiográficos.

En otros países existen trabajos, generalmente de series muy cortas, algunos de ellos prospectivos, en escaso número, pero sin incluir todos los parámetros urodinámicos. Este trabajo presenta la novedad de presentar una serie numerosa, habiéndose realizado un estudio urodinámico completo, atendiendo a la fase de llenado y a la de vaciado, incluyendo todos los parámetros que pueden contribuir al conocimiento patofisiológico.

En los trabajos consultados, no hemos encontrado referencia alguna a dos aspectos que se muestran como novedosos en esta tesis: El estudio cistográfico (con especial atención a la capacidad vesical, residuo y apertura del cuello vesical) y el estudio electromiográfico (EMG) selectivo del esfínter urinario externo.

Se tiene constancia desde mediados del siglo pasado de alteraciones funcionales del TUI post-radioterapia (disminución de la acomodación e hiperactividad del

detrusor). La mayor información proviene de estudios con mujeres tratadas por cánceres ginecológicos, siendo la incontinencia el síntoma más frecuentemente estudiado.

Habría que esperar hasta el 2002 para leer el primer trabajo prospectivo sobre los cambios urodinámicos en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de próstata realizado por Do, encontrando una disminución de la capacidad vesical, del volumen a la primera sensación vesical, así como una disminución del volumen residual postmiccional. Del Río C et al en España (2003), en pacientes tratados por cáncer de recto, refieren dos casos de obstrucción del tracto urinario inferior, tres incompetencias del cuello y un caso de inestabilidad del detrusor.

Objetivos:

El estudio de los parámetros urodinámicos y de EMG selectiva de esfínter urinario, en pacientes, varones y mujeres, sometidos a radioterapia pélvica, así como la comparación de estos parámetros en pacientes varones, con un grupo control no radiado.

Pacientes y métodos

Se efectuaron 145 estudios urodinámicos completos en pacientes sometidos a radioterapia pélvica, y remitidos a la Unidad de Urodinámica por síntomas del TUI (LUTS). Un 66,9 % ♂ vs 33.1 % ♀. La edad media es de $69,68 \pm 10,2$ años. El 49,6 % de los pacientes había recibido la radioterapia hacía más de 4 años y en el 64 % de los casos habían sido sometidos a cirugía. El diagnóstico más frecuente ha sido el cáncer de próstata (59 %), seguido del cáncer de útero (25 %). En todos los pacientes se recogió la historia clínica y un estudio urodinámico completo según las *Good urodynamic practices*, en 127 se obtuvieron cistografías, en 87 casos EMG de superficie y en 69 EMG de aguja selectiva del esfínter. Como grupo control, para comparar los varones radiados, se utilizó un grupo de 99 pacientes varones, no radiados, remitidos a la Unidad de Urodinámica por LUTS sin patología neurológica conocida, a los que se les efectuó un estudio como al grupo estudio.

La asociación entre variables cualitativas se ha realizado con el test de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso en que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de

Levene, si las variables siguieran una distribución normal en los grupos a comparar; para las variables asimétricas se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Para todas las pruebas se ha aceptado un valor de significación del 5%. La variable dependiente resultado se estudió como variable dicotómica (normal o anormal). Se ha ajustado un modelo teórico explicativo de regresión logística para las variables: Cistomanometría, Electromiografía, Test Presión Detrusor/flujo miccional, controlando por aquellas variables que en análisis crudo mostraron una p de contraste inferior a 0,2 y/o clínicamente relevantes. Para la prueba se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico v. 15.0.

Resultados

Los síntomas más frecuentes encontrados son los de la fase de llenado (53% polaquiuria, 53% urgencia miccional, 51% urgencia-incontinencia, y el 29 % incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE). El 58,8 % de los varones, tienen un volumen prostático inapreciable. El 35 % presentaba dificultad para la micción.

El 63,7 % de los pacientes tiene un flujo máximo (Q_{max}) anormal y el 15,6 % residuo. El 51,1 % presentan un primer deseo anormalmente temprano, el 88 % una capacidad vesical disminuida, pero una acomodación vesical normal el 89,9 %. El 54,9 % presentan contracciones involuntarias del detrusor. El URA es normal en el 75,5 % de los varones, y anormal en el 52 % de las mujeres. El Número de Abrams y Griffiths (útil en varones), es normal en el 40,3 %. Tanto el W_{max} como el W_{80-20} , en mayoritariamente normal (64,9% y 68,2 % respectivamente). Un 73 % de los pacientes presenta potenciales polifásicos en la EMG selectiva, solapándose denervación y reinervación en el tiempo, encontrándolos hasta 100 meses después de concluida la radioterapia. El 37,8% de los pacientes presentaba un cuello vesical abierto al llenado vesical, pero con apertura normal miccional en el 96,1%. Se encontró disminución de la luz uretral en el 41,3 % (11,9 % de uretra anterior) y reflujo vésicoureteral en el 13.2 %. Urodinámicamente se confirmó IUE (19,3%), hiperactividad del detrusor (56,8%),

obstrucción del TUI (26,7%) y acomodación disminuida (9,4 %). Un 63,34 % presentaba el diagnóstico de vejiga neurógena, y 5 casos, descentralización simpática.

El grupo control con 99 pacientes varones con LUTS sin someterse a radioterapia, de $67,33 \pm 8.84$ años de edad, presenta una próstata volumen II en el 37,9% y volumen O el 8%. El 82,8 % tienen Qmax disminuido, el 41,9% residuo postmiccional anormal, capacidad vesical disminuida el 73,7%, contracciones involuntarias del detrusor el 50% y el 38,4% el primer deseo miccional precoz. Ninguno presenta alteraciones en la acomodación vesical. Un 66,3 % tiene URA elevado y un 82,3 % obstrucción urodinámica del TUI. La contracción isométrica es normal en el 76.3 %, mientras que la isotónica es anormal en un 60 %. Ningún paciente del grupo control presenta incompetencia del cuello vesical al llenado. Reflujo vésico-ureteral el 4,2 % e incontinencia a la tos un 3.1 %. La apertura del cuello miccional es mayoritariamente normal (82.1 %). Un 78,4 % de los casos presentan disminución de la luz uretral (posterior 97,4 % y anterior 2,6 %). Urodinámicamente, ningún paciente presentaba vejiga neurógena, ni patrones de denervación ni reinervación esfinteriana. Sólo el 1 % presentó acomodación vesical disminuida, el 2 % IUE urodinámica y un 4 % detrusor acontráctil. Sin embargo, el 62,6% presentaba algún grado de alteración de la contractilidad, hiperactividad del detrusor en un 49.5%, obstrucción TUI un 84,7 % y utilización de prensa abdominal en la micción en un 83.2 %.

La alteración del Qmax es más frecuente en varones que en mujeres. La cistomanometría no muestra diferencias entre sexos, salvo en la capacidad vesical, algo menor en la mujer. No se encuentran diferencias en cuanto a obstrucción del TUI, ni en la EMG. El cuello vesical abierto al llenado es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres y la vejiga más irregular en el varón. La IUE es más frecuente entre las mujeres y la disminución de la luz uretral en el varón.

Sólo se observan diferencias significativas entre pacientes con y sin intervenciones pélvicas, en la capacidad vesical (menor en los pacientes intervenidos), no encontrando diferencias en los parámetros del test pdet/flujo, ni en la EMG. La incompetencia del cuello al llenado, el reflujo vésicoureteral y la incontinencia es más frecuente en los pacientes intervenidos, en cambio son menos habituales las estenosis uretrales.

En cuanto al tiempo transcurrido desde la radioterapia, los pacientes con contractilidad normal, tienen un tiempo medio menor que los que presentan una contractilidad anómala (W_{max}). Los pacientes con reinervación y con reflujo vésicoureteral, tienen un tiempo mayor en promedio desde la radioterapia.

Comparando varones radiados y no radiados, existe diferencia en el tamaño prostático, siendo menor en los primeros. La flujometría no presenta diferencias entre ambos grupos, pero el residuo es más frecuente entre los no radiados. Los pacientes radiados tienen mayor probabilidad de tener una capacidad vesical anormalmente reducida y una acomodación disminuida (sólo en el 10,1%). El URA anormal, las alteraciones de la contractilidad y la obstrucción del TUI, son más frecuentes en los no radiados. Los hallazgos EMG, la incompetencia del cuello vesical, la incontinencia urinaria a la tos (14,8 %), el reflujo vésicoureteral y la estenosis anterior, son claramente mayoritarios entre los radiados. La apertura del cuello anormal y la disminución de la luz uretral posterior son más frecuentes entre los no radiados.

En el análisis exploratorio se incluyen edad, intervenciones previas (radicales y HBP), tamaño prostático, desarrollo de vejiga neurógena y utilización de prensa abdominal en la micción. En la flujometría son significativas las diferencias entre flujo anómalo y normal: el tamaño prostático y la radioterapia (más frecuentemente anómalo entre los no radiados). Para el residuo, sólo la edad (aumentando el riesgo) y la radiación, (disminuyéndolo) han sido significativos.

La cistomanometría anormal, considerada globalmente, es más frecuentemente en los pacientes radiados, sin otros factores significativos. El test pdet/flujo anómalo, es menos probable en los radiados, y más en próstatas mayores y en pacientes que han desarrollado una vejiga neurógena. Para un EMG alterado, son factores de riesgo la edad, el haber sometido a radioterapia y el haber desarrollado una vejiga neurógena.

En los pacientes con cáncer de próstata, tras el análisis multivariante, sólo queda como factor significativo la radioterapia: siendo más frecuente entre los radiados una cistomanometría y EMG anómalos, pero un test pdet/flujo normal.

Conclusiones:

Se han encontrado síntomas funcionales del TUI postradioterapia pélvica tanto de llenado como miccionales. El tamaño prostático fue significativamente menor en la serie postradioterapia prostática, presentando menos alteraciones en la flujometría y el residuo postmiccional que en el grupo control. Las alteraciones de la fase de llenado vesical (capacidad y acomodación vesical) fueron más frecuentes en la serie postradioterapia prostática, pero no en la hiperactividad del detrusor. Existen datos de denervación incluso en periodos tardíos postradioterapia. La radioterapia prostática se relacionó significativamente con la presencia de incompetencia del cuello al llenado, IUE, estenosis uretral anterior y reflujo vésicoureteral, siendo este último más frecuente en un mayor tiempo transcurrido desde la radioterapia. Se ha observado que la radioterapia prostática ha producido algunas alteraciones funcionales del TUI, correspondiendo éstos más a la fase de llenado que a la miccional. La cirugía pélvica puede incrementar algunos factores de riesgo de la radioterapia.

7.2 SUMMARY

Introduction:

The increasing number of cancer patients and its survival, has increased the interest of the side effects treatments, either short and long term. One of two cancer patients have been treated solely or partially, with radiotherapy. Among the most common pelvic tumors is prostate cancer, which is the third leading cause of cancer death in men in our country.

The urodynamic abnormalities, result of surgical treatment of pelvic organs cancer have been well studied. However, the functional consequences of the radiotherapy in the lower urinary tract (LUT), either alone or combined with surgery, have not received the same attention.

In Spain there is not found any paper published, in indexed journals, at least exclusively dealing LUT involvement after radiotherapy, including urodynamic, electromyographic and cystography data.

In other countries there are communications, usually very short series, some prospective, in small numbers, but not including all the urodynamic parameters. This paper presents the value of presenting a large series, having done a complete urodynamic study, based on the study of filling and emptying phases, including all parameters that may contribute to pathophysiologic knowledge.

In the articles consulted, we have not found any reference to two aspects that are shown as value in this thesis: The cystography (with focus on bladder capacity, postvoiding residual and bladder neck opening at filling) and electromyography (EMG) selective of external urethral sphincter.

There is evidence, from middle of last century, the functional alterations of TUI post-radiotherapy (decrease of compliance and detrusor hiperactivity). The most information comes from studies of women treated for gynecological tumors, being the incontinence the symptom most frequently studied.

We had to wait until 2002 to read the first prospective study on urodynamic changes in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer, performed by Do,

demonstrating a reduced bladder capacity, a lower volume at first bladder sensation and decreased post voiding residual volume. Del Rio C et al, in Spain (2003), in patients treated for rectal cancer, report two cases of lower urinary tract obstruction, three of bladder neck incompetence, and a detrusor hiperactivity case.

Objectives:

The objective is the study of urodynamic and selective urethral sphincter (EMG) parameters, in the patients, men and women, undergoing pelvic radiotherapy, and to compare these parameters, in male patients, with non-radiated control group.

Patients and methods

One hundred and forty five urodynamic studies were performed in patients undergoing pelvic radiotherapy, and referred to the Urodynamic Unit by LUTS. 66.9% ♂ vs 33.1% ♀. The mean age was 69.68 ± 10.2 years. The 49.6% of patients had received radiation therapy for more than 4 years, and in 64% of cases had undergone surgery. The most frequent diagnosis was prostate cancer (59%), followed by uterus cancer (25%). In all patients was completed a medical history and urodynamic study according to *Good Urodynamic Practice*. In 127 patients a cystogram was obtained, in 87 cases perineal surface EMG urethral and 69 selective needle EMG sphincter. As a control group to compare irradiated males, we used a group of 99 male patients, non-irradiated, referred to the Urodynamics for LUTS, without known neurological disease.

The association between qualitative variables was performed with the chi-square test, or Fisher's exact test, in the case where more than 25% of expected cases were under 5. Mean comparisons were performed using the t test of Student, upon completion of the test of homogeneity of variances Levene. If variables with a normal distribution in the groups to compare, for asymmetric variables, we used nonparametric the Mann-Whitney test.

The normal study was performed using the goodness of fit test of Kolmogorov-Smirnov. For all tests was accepted value of significance of 5%. The dependent variable was studied as a dichotomous variable (normal or abnormal). It has been adjusted an explanatory theoretical model of logistic regression for the variables: Cystometry, Electromyography and Test detrusor pressure / flow, controlling for the variables that

showed during raw analysis a contrast p, less than 0.2 and / or clinically relevant. For the test was accepted value of significance of 5%. The processing and analysis of data was performed using the statistical package v. 15.0.

Results

The most common symptoms are found during filling phase (53% urinary frequency, 53% urinary urgency, urgency-incontinence 51%, and 29% stress urinary incontinence (SUI). Overall, 58.8% of men have prostate volume imperceptible, 35% of voiding difficulty.

The 63.7% of patients have an abnormal a maximum flow rate (Qmax), and 15.6% abnormal postmicturitional residual urine. 51.1% have a first desire abnormally premature, 88% decreased bladder capacity, but normal bladder compliance 89.9%. The 54.9% have involuntary detrusor contractions. The URA is normal in 75.5% of men, and abnormal in 52% of women. The Abrams and Griffiths number (useful in men), is normal in 40.3%. Both, Wmax as W80-20 are, for the mostly part, normal (64.9% and 68.2% respectively). The 73% of patients present polyphasic potentials in the EMG selective, denervation and reinnervation overlapping in time, finding it up to 100 months after completion of radiotherapy. The 37.8% of patients had an open bladder neck during filling, but with normal funneling during voiding in 96.1%. They found decreased urethral lumen in 41.3% (11.9% of anterior urethra) and vesicoureteral reflux in 13.2%. Demonstrated urodynamic SUI (19.3%), detrusor hiperactivity (56.8%), outlet bladder obstruction (26.7%) and compliance decreased (9.4%). A 63.34% had a diagnosis of neurogenic bladder, and 5 cases, sympathetic decentralization.

The control group, of 99 male patients, with LUTS without radiotherapy were 67.33 ± 8.84 years old, and had a prostate volume II in 37.9% and 8% O volume. The 82.8% had decreased Qmax, the 41.9% significative residual urine, decreased bladder capacity 73.7%, involuntary detrusor contractions 50% and the 38.4% the first desire to void early. None present a alterations in the bladder compliance, a higher URA in the 66.3% and 82.3% with bladder outlet urodynamic obstruction. The isometric detrusor contraction is normal in 76.3%, whereas the isotonic is abnormal in about 60%. No one control patient presents bladder neck incompetence. Vesicoureteral reflux 4.2%, and

urinary incontinence to cough 3.1%. Voiding neck opening during voiding is predominantly normal (82.1%). A 78.4% of cases have decreased urethral lumen (posterior 97.4% and anterior 2.6%). Urodynamically, no one patient had neurogenic bladder, or patterns of denervation and reinnervation sphincter. Only 1% had diminished bladder compliance, urodynamic SUI 2%, and 4% a detrusor acontractile. However, 62.6% showed some degree of impaired bladder contractility, detrusor hiperactivity in 49.5%, 84.7% bladder outlet obstruction and 83.2% using abdominal straining during voiding.

The alteration of Qmax is more common in men than in women. Cystometry shows no difference between sexes, except in bladder capacity, somewhat lower in women. No differences regarding bladder outlet obstruction, or the EMG. The open bladder neck during filling is three times more common in men than in women, and more irregular the bladder in men. SUI is more common in women, and decreased urethral lumen in the male.

Only they are significant differences between patients with and without pelvic interventions in bladder capacity (less in treated patients), finding no differences in parameters test: Pdet / flow, or the EMG. The incompetence of the bladder neck, vesicoureteral reflux, and incontinence is more common in patients undergoing surgery, and however are less common the urethral strictures.

In reference to the terms elapsed time from radiotherapy, the patients with normal contractility have a shorter time than those with abnormal contractility (Wmax). The patients with vesicoureteral reflux, and EMG reinnervation, have a longer time from radiotherapy.

Comparing irradiated and non-irradiated males, in prostate size, exists a difference in the prostate size, being smaller in the first ones. The flowmetry: no differences between the two groups, but the postvoided urine residual is more prevalent among non-irradiated. Radiated patients are more likely to have an abnormally small bladder capacity and decreased bladder compliance (only 10.1%). The abnormal URA alterations in detrusor contractility, and bladder outlet obstruction, are more frequent in non-irradiated. Patients EMG data, bladder neck incompetence during filling, urinary

incontinence cough (14.8%), vesicoureteral reflux, and anterior urethral stricture, are clearly higher among radiated patients. The abnormal neck funneling during voiding and decreased posterior urethral lumen are more common among non-irradiated patients.

In the exploratory analysis included age, previous surgery (radical and non radical prostatectomy), prostate size, development of neurogenic bladder, and voiding by abdominal straining. In flowmetry are significant differences between abnormal and normal flow in relation to prostate size and radiation (most often abnormal among the non-irradiated). In relation to the postvoiding residual volume, only age (increasing risk) and radiation (decreasing) have been significant.

The abnormal cystometry, is more frequently in irradiated patients, without other significant factors. The anomalous Pdet / flow test is less likely in the radiated, and more in larger prostates and in patients who have developed a neurogenic bladder. For altered EMG, the risk factors are: age, prior radiation therapy and diagnosis of a neurogenic bladder.

In the patients with prostate cancer, after multivariate analysis, the only remaining significant factor, is the radiotherapy, being more frequent among irradiated: EMG and cystometry abnormalities, but with a normal Pdet / flow test.

Conclusions:

There are been found functional LUTS after pelvic radiotherapy, during filling and voiding phases. The prostate size was significantly smaller in the series of prostate radiotherapy, presenting these patients a fewer alterations in the flowmetry and the post residual urine volume comparing to the group control. The alterations in bladder filling phase (bladder capacity and compliance) were more frequent in the prostate radiotherapy series, but not the detrusor hiperactivity. EMG denervation data exists even in later periods after radiotherapy. Prostate radiotherapy was significantly associated with the presence of bladder neck incompetence, SUI, anterior urethral stricture and vesicoureteral reflux (the latter being more common in longer time since radiotherapy). It has been observed that prostate radiation therapy has produced some

LUT functional alterations, more frequent in the filling phase. The pelvic surgery can increase the risk factors of radiation therapy.

ANEXOS

VIII.- ANEXO. REFERENCIAS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS POR EL DOCTORANDO RELACIONADOS CON LA TESIS.

Se han seleccionado una serie de artículos publicados en los últimos 5 años, o en proceso de evaluación para su publicación por la editorial, de la que el doctorando es coautor, que están relacionados con los temas tratados en esta tesis y que están incluidos en PubMed, por orden cronológico:

Méndez Rubio S, Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Chiarelli L, Silmi Moyano A. [Urodynamic evaluation in prostate cancer patients with urinary incontinence]. Arch Esp Urol. 2009 Dec;62(10):793-808. Review. Spanish.

Méndez-Rubio S, Chiarelli L, Salinas-Casado J, Cano S, Virseda-Chamorro M, Ramírez JC, Campanario F, Silmi-Moyano A. ["Post micturition residual; urodynamic"]. Actas Urol Esp. 2010 Apr;34(4):365-71. Spanish.

Virseda Chamorro M, Salinas-Casado J, Zarza-Luciañez D, Méndez-Rubio S, Pelaquim H, Esteban-Fuertes M. [Participation of the pudendal innervation in the detrusor overactivity of the detrusor and in the overactive bladder syndrome]. Actas Urol Esp. 2012 Jan;36(1):37-41.

Virseda M, Salinas J, Bolufer E, Esteban M, Méndez S. Prognostic factors of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in spinal cord injured patients. Actas Urol Esp. 2013 Oct;37(9):565-70.

Salinas J, Virseda M, Méndez S, Moreno J, Esteban M, Gomes MJ. Long-term adverse effects on bladder filling phase in males submitted to the pelvic radiotherapy. Estado de la publicación: Submit BJU international (British Journal of Urology international).

REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

IX.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Correa Lacárcel J, Puchades Orts A. Aspectos estructurales y funcionales del tracto urinario inferior.En: J. Salinas y J. Romero, editores. Urodinámica aplicada: Aspectos Básicos.3ª ed:..Madrid: Luzán de Ediciones SA;2002.p 23-62
- 2 Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. Aparato de la digestión y urogenital.Tomo IV. Barcelona: Ed. Salvat;1983. p 843-994
- 3 DeLancey JO. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. Obstet Gynecol. 1988 Sep;72(3 Pt 1):296-301.
- 4 Walsh P, Retik A, Stamey TA, Darracott EV. Campbell Urología. 6ª Ed. Tomo III. Buenos Aires:Ed. Panamericana;1994
- 5 Parliament M, Genest P, Girard A, Gerig L, Prefontaine M. Obstructive ureteropathy following radiation therapy for carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 1989 May;33(2):237-40.
- 6 Steers, W. D. Physiology of the Urinary Bladder. In: Walsh, P. C.; Retik, A. B.; Stamey, T. A.; Vaughn, E.D., eds. Campbell's Urology. 6th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1992.p 142- 176.
- 7 McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35-49.
- 8 Selman SH.Urology. The McNeal prostate: a review. 2011 Dec;78(6):1224-8.
- 9 Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2007 May;18(2):255-74, vi.
- 10 Alexander MS, Biering-Sorensen F, Bodner D, Brackett NL, Cardenas D, Charlifue S, et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury.Spinal Cord. 2008 Oct 28.
- 11 W. Spalteholz. Atlas de Anatomía Humana. Volumen 3.Barcelona: Editorial Labor SA;1975.
- 12 Matsui M, Motomura D, Fujikawa T, Jiang J, Takahashi S, Manabe T,et al.Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. J Neurosci. 2002 Dec 15;22(24):10627-32.
- 13 Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology.Physiol Rev. 2004 Jul;84(3):935-86.

- 14 Uchiyama T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J Smooth Muscle Res.* 2004 Dec;40(6):237-47.
- 15 Mannen T. [Neuropathology of Onuf's nucleus][Article in Japanese] *Rinsho Shinkeigaku.* 1991 Dec;31(12):1281-5.
- 16 Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol.* 1990 Jun;425:545-62.
- 17 Esteban Fuertes M. Caracterización de la disfunción neurógena vésicouretral postquirúrgica. [tesis doctoral] Madrid: Universidad Complutense;1995.
- 18 DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jun;170(6):1713-20; discussion 1720-3.
- 19 Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1993;153:1-93.
- 20 Gilmour RF, Churchill BM, Steckler R, Houle A, Khoury A, McLoire G). A new technique for dynamic analysis of bladder compliance. *J Urol* 1993.150:1200-1203.
- 21 Damaser MS.Scand Whole bladder mechanics during filling. *J Urol Nephrol Suppl.* 1999;201:51-8; discussion 76-102.
- 22 Virseda Chamorro, Miguel. Participación del detrusor en la biomecánica de la replección vesical [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense;2002
- 23 Hill AV. The heat of shortening and the dynamics constants of muscle. *London Proc R Soc B.* 1938. 126:136-195.
- 24 Gómez Rodríguez A. Influencia de los prolapsos genitales femeninos sobre la función del tracto urinario inferior [Tesis Doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid;2010.
- 25 Griffiths DJ, Constantinou CE, van Mastrigt R. Urinary bladder function and its control in healthy females. *Am J Physiol.* 1986 Aug;251(2 Pt 2):R225-30.
- 26 van Mastrigt R, Kranse M. Analysis of pressure-flow data in terms of computer-derived urethral resistance parameters. *World J Urol.* 1995;13(1):40-6.

- 27 Virseda M, Salinas J, Martín C. Test de presión detrusor/flujo miccional. Técnica, aplicaciones y datos. En J Salinas y J Romero editores. Urodinámica Clínica: Aspectos Básicos. Vol. 1. Madrid: Luzán 5 Ediciones; 2002. p 217-270.
- 28 Ramírez Fernández JC. Resultados de la uretropexia en el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina. Aportación de una nueva técnica quirúrgica [tesis Doctoral]. Madrid. Universidad Complutense; 1993.
- 29 Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1257-80.
- 30 Spalteholz W. Atlas de Anatomía humana. Vol. 3. 8ª Ed. Barcelona: Labor; 1975. 727-729.
- 31 González Merlo J. Recuerdo anatómico e histológico del aparato genital. En: González Merlo J. Ginecología. 2ª Ed. Barcelona: Salvat; 1983. p. 1-19.
- 32 Caballero Alcántara J, Marchal Escalona C, Padilla León M, Rodrigo Fernández I. [Crude rate increase of prostate cancer incidence in our setting]. Actas Urol Esp. 2001 Oct;25(9):624-7. [Article in Spanish]
- 33 Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. [Epidemiological situation of prostate cancer in Spain]. [Article in Spanish] Actas Urol Esp. 2006 Jun;30(6):574-82.
- 34 Quaglia A, Parodi S, Grosclaude P, Martinez-Garcia C, Coebergh JW, Vercelli M. Differences in the epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographical areas in Southern Europe. an analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. Eur J Cancer. 2003 Mar;39(5):654-65.
- 35 Herranz Amo F, Arias Funez F, Arrizabalaga Moreno M, Calahorra Fernández FJ, Carballido Rodríguez J, Diz Rodríguez R, et al. [The prostate cancer in the community of Madrid in 2000. II Presentation and diagnosis]. [Article in Spanish] Actas Urol Esp. 2003 May;27(5):335-44.
- 36 INE (Instituto Nacional de Estadística)[Internet] Consultado 4/09/2013 Notas de Prensa. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>.
- 37 Otero Mauricio G, Fernández Fernández A, Gil Fabra J.: Epidemiología descriptiva y analítica en oncología urológica. Tema Monográfico. LXIII Congreso Nacional de Urología. Madrid: ENE ediciones ;1998.

- 38 Wolters T, Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Roobol MJ, van den Bergh RC, et al. Comparison of incidentally detected prostate cancer with screen-detected prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate*. 2012 Jan;72(1):108-15.
- 39 Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 May 15;32(2):287-92.
- 40 Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M 3rd, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1;62(1):3-19.
- 41 Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000 Dec;57(3):263-7.
- 42 Beyer DC, Thomas T, Hilbe J, Swenson V. Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2003;2(2):77-84.
- 43 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).[Internet] Consultado 20 oct 2013. El cáncer en España. 2013.disponible en : <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>.
- 44 aecc (Asociación Española Contra el Cáncer).Consultado 20 Oct 2013. Incidencia del cáncer de vejiga. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdevejiga/Paginas/incidencia.aspx>.
- 45 Gamal El-Deen HS. Initial results of retrospective study: preoperative transurethral excision plus chemotherapy and radiation therapy and trial of bladder preservation. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2007 Jun;19(2):133-46.
- 46 Bellmunt i Molins J, Albiol Rodríguez S y Ramírez de Olano A. Cáncer de vejiga. En Cortés Funes H y Colomer Bosch R Editores. *Tratado de Oncología*. Tomo II Barcelona: Publicaciones Permanyer.; 2009. p.. P 75 – 88.
- 47 Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM; Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Radiation Therapy Oncology Group.Cancer*. 2003 Apr 15;97(8 Suppl):2115-9.

- 48 Mendiola Fernández C, Sánchez Muñoz A y Jiménez López J. Cáncer de endometrio. En Cortés Funes H y Colomer Bosch R Editores. Tratado de Oncología. Tomo II. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.p.1041 – 1068.
- 49 González Martín A, Carballo González N, Medina Martínez J y Guerra Alía E. Cáncer de cérvix. En Cortés Funes H y Colomer Bosch R Editores. Tratado de Oncología. Tomo II. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.p. 1069 – 1102.
- 50 Ushijima K, Fujiyoshi K, Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Eto H, Kamura T. Concurrent chemoradiotherapy with low-dose daily cisplatin for high risk uterine cervical cancer: a long-term follow-up study. J Gynecol Oncol. 2013 Apr;24(2):108-13.
- 51 Gómez España MA, Méndez Vidal MJ y Aranda Aguilar E. Cáncer de colon. En Cortés Funes H y Colomer Bosch R editores. Tratado de Oncología. Tomo II. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.p. 711- 754
- 52 Feliú Batllé J, Casado Sáenz E y Belda Iniesta C. Cáncer de recto. En Cortés Funes H y Colomer Bosch R editores. Tratado de Oncología. Tomo II. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.p. 755- 772
- 53 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013 Jan;63(1):11-30.
- 54 Järvinen HJ, Ovaska J, Mecklin JP. Improvements in the treatment and prognosis of colorectal carcinoma. Br J Surg. 1988 Jan;75(1):25-7.
- 55 Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. Eur J Surg Oncol. 2012 Aug;38(8):677-82.
- 56 Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet. 2001 Oct 20;358(9290):1291-304.
- 57 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol. 2011 Jun;12(6):575-82.
- 58 Ramsey S, Tepper JE. Rectal cancer radiotherapy. Cancer J. 2007 May-Jun;13(3):204-9.

- 59 RAE (Real Academia Española). [Internet] Consultado 06/10/2013. Radioterapia Disponible en <http://lema.rae.es/drae/>.
- 60 Comité consultatif des unités (CCU) du Comité international des poids et mesures (CIPM). Résumé de la Brochure sur le Système international d'unités, SI. 2006. [Internet]. Consultado 10 oct 2013. Disponible en http://www.bipm.org/utis/common/pdf/si_summary_fr.pdf
- 61 ICRU. Report 86: Quantification and Reporting of Low-Dose and other Heterogeneous Exposures. Journal of the ICRU. 2011 December Volume 11 Issue 2
- 62 Carmen González San Segundo, Francisco Javier Serrano Andreu y Felipe A. Calvo Manuel Radioterapia oncológica: principios, técnicas y resultados actuales. En Tratado de Oncología. Hernán Cortés-Funes. Ramón Colomer Bosch editores. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.p.183-200
- 63 Vassiliki C. Vlachopoulou. [Tesis doctoral]. Patras 2011. Study of peripheral dose in Stereotactic radiotherapy with cyberknife with the use of the mobile MOSFET dose verification system.
- 64 M. Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyt Ebruli. Basic Radiation Oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
- 65 ICRU REPORT No. 86. 2. Heterogeneity: Physical, Chemical, and Biological. Considerations. Journal of the ICRU Vol 11 No 2 (2011) Report 86. 16 -32
- 66 Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Apr 1;47(1):13-47.
- 67 Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS [actualizado March 31, 2003. Citado oct 2013] Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>
- 68 Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
- 69 Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003 Jul;13(3):176-81.

- 70 Samper Ots PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barc.)*.2005;28(2)
- 71 Rubin, P.; Casarett, G. W. *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia, PA: Saunders; 1968. Citado por Marks LB, Carroll PR, Dugan TC y Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*1995; Vol. 3 I. No. 5. pp. 1257- 1280.
- 72 Liao YP, Wang CC, Schaeue D, Iwamoto KS, McBride WH Local irradiation of murine melanoma affects the development of tumour-specific immunity. *Immunology*. 2009 Sep;128(1 Suppl):e797-804.
- 73 Stewart FA. The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. *Radiother Oncol*. 1985 Dec;4(4):353-62.
- 74 Schreiber H, Oehlert W, Kugler K. [Regeneration and proliferation kinetics of normal and x-irradiated transitional epithelium in the rat]. [Article in German] *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1969;4(1):30-44. Citado por Marks LB, Carroll PR, Dugan TC y Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995;Vol. 3 I. No. 5. P. 1257- 1280.
- 75 Stewart FA, Michael BD, Denekamp J. Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency. *Radiat Res*. 1978 Sep;75(3):649-59.
- 76 Smit WG, Helle PA, van Putten WL, Wijnmaalen AJ, Seldenrath JJ, van der Werf-Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Jan;18(1):23-9.
- 77 Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer*. 1984 Jul 15;54(2):235-46.
- 78 Esche BA, Crook JM, Horiot JC. Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Aug;13(8):1183-92.
- 79 Dewit L, Ang K K, Vanderschueren, E. Acute side to irradiation of the uterus. *J. Urol*. 46:917-924; 1941.

- 80 Watson EM, Herger CC, Sauer HR. Irradiation reactions in the bladder. *J. Urol.* 57:1038-1050; 1947. Citado por Marks LB, Carroll PR, Dugan TC y Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995; Vol. 3 I. No. 5:1257- 1280.
- 81 Kottmeier HL. Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1964; Apr 1;88:854-66.
- 82 Zoubek J, McGuire EJ, Noll F, DeLancey JO The late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. . *J Urol.* 1989 Jun;141(6):1347-9.
- 83 Cheung MR, Tucker SL, Dong L, de Crevoisier R, Lee AK, Frank S, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15;67(4):1059-65.
- 84 Selek U, Cheung R, Lii M, Allen P, Steadham RE, Vantrees TR Jr, et al. Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 15;59(4):1039-46.
- 85 Arlandis Guzmán S, Bonillo García MA, Broseta Rico E. [Voiding dysfunction after brachytherapy in patients with prostate cancer]. [Article in Spanish] *Arch Esp Urol.* 2009 Dec;62(10):826-7837.
- 86 Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Feb;17(2):517-22.
- 87 Ferrer M, Guedea F, Suárez JF, de Paula B, Macías V, Mariño A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5year follow-up. *Radiother Oncol.* 2013 Jul 9. pii: S0167-8140(13)00295-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.038. [Epub ahead of print]
- 88 Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Mariño A, et al. Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):421-32.
- 89 Kagan AR. Bladder, testicle, and prostate irradiation injury. *Front Radiat Ther Oncol.* 1989;23:323-37; discussion:338-40.

- 90 Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol*. 1982 Sep;6(6):541-51.
- 91 Magi-Galluzzi C, Sanderson H, Epstein JI. Atypia in nonneoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2003 Feb;27(2):206-12.
- 92 Gaudin PB, Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks Z, Reuter VE. Histopathologic effects of three-dimensional conformal external beam radiation therapy on benign and malignant prostate tissues. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1021-31.
- 93 Salinas J. Urodinámica: Generalidades. En Salinas J editor. *Urodinámica Clínica*. Madrid:Vector Ediciones;1989.p. 43-76.
- 94 Susset JG. Urodynamic Society Presidential Address: Urodynamics-A step toward experimental urology.*Neurourol Urodynam* 1985; 4:157-160.
- 95 Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(3):261-74.
- 96 [No authors listed] [The urologic complications of pelvic cancers (bladder and prostate excluded)].[Article in French] *J Urol Nephrol (Paris)*. 1967 Jan-Feb;73(1):61-88.
- 97 Christ F, Günselmann W. Untersuchungen zur Urodynamik von Harnblase und Harnröhre nach Zervixkrebsoperationen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1980 Jul;40(7):610-8. 1980 Jul;40(7):610-8.
- 98 Manzl J J ; Pauer W W ; Hetzenauer A A ; Hetzel H H ; Märk R R ; Dapunt O O Zur Kinetik des unteren Harntraktes nach Radikal-operation und Strahlentherapie des Kollumkarzinoms geburtshilfe und frauenheilkunde. 1983; 43 (2):116-22.
- 99 Kristensen GB, Frimodt-Møller PC, Poulsen HK, Ulbak S. Persistent bladder dysfunction after surgical and combination therapy of cancer of the cervix uteri stages Ib and IIa. *Gynecol Oncol*. 1984 May;18(1):38-42.
- 100 Farquharson DI, Shingleton HM, Sanford SP, Soong SJ, Varner RE Jr, Hester S. The short-term effect of pelvic irradiation for gynecologic malignancies on bladder function. *Obstet Gynecol*. 1987 Jul;70(1):81-4.
- 101 Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Urodynamic findings following radiotherapy for cervical carcinoma.*Br J Urol*. 1988 Mar;61(3):213-7.

- 102 Yeung CK, Ward HC, Ransley PG, Duffy PG, Pritchard J. Bladder and kidney function after cure of pelvic rhabdomyosarcoma in childhood. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):1000-3.
- 103 Do V, Choo R, Deboer G, Herschorn S, Danjoux C, Chen CH, Barak I. Urodynamic findings 3 months after radiotherapy in patients treated with conformal external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *BJU Int*. 2002 Jul;90(1):62-7.
- 104 Del Río C, Sánchez-Santos R, Oreja V, De Oca J, Biondo S, Parés D, et al. Long-term urinary dysfunction after rectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2004 May;6(3):198-202.
- 105 SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM [31 Ene 2013;07 Jul 2013] El Cáncer en España 2013 [aprox. 8 pantallas]. Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom?start=3>
- 106 Heron JF. La radiothérapie. [Internet] Disponible en http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt01.php
- 107 Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1129-37.
- 108 Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
- 109 Juan Pablo Valdevenito S. Estudio flujo-presión de la micción en el hombre. *Rev. Hosp. Clín. Univ. Chile*. 2007; 18: 247 – 56.
- 110 S. Méndez Rubio y J. Salinas Casado. Parámetros urodinámicos: residuo posmiccional. *JANO*; Sep 2011: 67-70
- 111 Vírseda Chamorro M, Salinas Casado J, Teba del Pino, F, Vázquez Alba, D. Guías Urodinámicas I. Técnicas urodinámicas. *Urod A*. 2000; Enero 13(1):56-78.
- 112 Franco de Castro A y Carretero González P. Cistomanometría. En J. Salinas, J. Romero editores. *Urodinámica Clínica: Aspectos Básicos*. Tomo I. 3ª Ed. Madrid : Luzán Ediciones; 2002:435.

- 113 Salinas J. y Adot JM. Urodinamia. Cistomanometría. [Internet] Consultado oct 2013. Disponible en :<http://www.urodinamia.com/tecnicas-rodinamicas/cistomanometria/>
- 114 Griffiths D, Höfner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spångberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn*. 1997;16(1):1-18.
- 115 Nitti VW. Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 6:S14-21.
- 116 Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn*. 2000;19(5):553-64.
- 117 Naranjo-Ortiz C, Clemente Ramos LM, Salinas Casado J, Méndez-Rubio S. Aproximación urodinámica al tratamiento refractario de la incontinencia urinaria femenina con anticolinérgicos. *Archiv. Espa Urol*. 2012;65(10):879-886.
- 118 Lecamwasam HS, Yalla SV, Cravalho EG, Sullivan MP. The maximum watts factor as a measure of detrusor contractility independent of outlet resistance. *Neurourol Urodyn*. 1998;17(6):621-35.
- 119 Salinas J y Virseda M. Alta tecnología en urodinámica. Urodinámica integrada Clínicas Urológicas de la Complutense. Editorial Complutense de Madrid. 1995;3:317-356.
- 120 Salinas J, Pelaquin H, Prieto S, Dambros M, Viudez I, Virseda M, et al. [Changes in detrusor contractility in bladder hyperreflexia]. [Article in Spanish] *Arch Esp Urol*. 2008 Jun;61(5):603-10.
- 121 Adot Zurbano JM, Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Agüera Fernández L, Valer Algarabel J. Disfunción vésicouretral neurógena. Concepto, etiología y clasificaciones. En J. Salinas, J. Romero editores. Urodinámica Clínica: Disfunciones vésicourtrales. Tomo II. 3ª Ed. Madrid: Luzán Ediciones;2002:471-512.
- 122 Adot Zurbano JM, Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Sanjosé Manso L, Allona Almagro A. Electromiografía: técnicas, aplicaciones y datos. En J. Salinas, J. Romero editores. Urodinámica Clínica: Disfunciones vésicourtrales. Tomo I. 3ª Edición. Madrid: Luzán Ediciones;2002.p.293-358.

- 123 Prieto Chaparro L. [Voiding dysfunction in prostate cancer]. [Article in Spanish]Arch Esp Urol. 2009 Dec;62(10):773-85.
- 124 Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. J Urol. 2001 Sep;166(3):910-3.
- 125 Kuo HC. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in aged men without bladder outlet obstruction. Urol Int. 2000;64(2):86-92.
- 126 Bezerra ESB, Amstalden ANN, Bisogni SB, Salinas JSC, Dambros MD. 706 Association between symptoms and video-urodynamic parameters in patients who were undergoing pelvic radiotherapy. European Urology Supplements. 2010 April;9(2):231.
- 127 Hamada K, Kihana T, Kataoka M, Yoshioka S, Nishio S, Matsuura S, et al. Urinary disturbance after therapy for cervical cancer: urodynamic evaluation and beta2-agonist medication. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1999;10(6):365-70.
- 128 Oh JK, Choo MS, Lee J, Park NH, Oh SJ. Short-term Effect of Radical Hysterectomy with or without Adjuvant Radiation Therapy on Urodynamic Parameters in Patients with Uterine Cervical Cancer. Int Neurourol J. 2012 Jun;16(2):91-5.
- 129 Méndez Rubio S, Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Chiarelli L, Silmi Moyano A. [Urodynamic evaluation in prostate cancer patients with urinary incontinence][Article in Spanish]. Arch Esp Urol. 2009 Dec;62(10):793-808.
- 130 Hellström P, Lukkarinen O, Kontturi M. Urodynamics in radical retropubic prostatectomy. Scand J Urol Nephrol. 1989;23(1):21-4.
- 131 Constantinou CE, Freiha FS. Impact of radical prostatectomy on the characteristics of bladder and urethra. J Urol. 1992 Oct;148(4):1215-9; discussion 1219-20.
- 132 Golomb J, Dotan Z, Leibovitch I, Mor Y, Ramon J. Can preoperative urodynamic examination allow us to predict the risk of incontinence after radical prostatectomy? Article in French. Prog Urol. 1999; 9(2):288-91.
- 133 Castille Y, Opsomer RJ, Tombal B, Van Cangh PJ. Contribution of the preoperative urodynamic findings in the determination of risks factors of urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy. Article in French. Ann Readapt Med Phys. 2003; 46(2):79-83.

- 134 Blaivas JG, Weiss JP, Jones M. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Dec;98(6):1233-7; discussion 1237.
- 135 Maserejian NN, Chen S, Chiu GR, Araujo AB, Kupelian V, Hall SA, et al. Treatment Status and Progression or Regression of Lower Urinary Tract Symptoms among Adults in a General Population Sample. *J Urol.* 2013 Jul 9. pii: S0022-5347(13)04861-1. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.005. [Epub ahead of print]
- 136 Maserejian NN, Chen S, Chiu GR, Wager CG, Kupelian V, Araujo AB, et al. Urology. 2013 Incidence of Lower Urinary Tract Symptoms in a Population-based Study of Men and Women. *Jul 19.* pii: S0090-4295(13)00620-1. doi: 10.1016/j.urology.2013.05.009. [Epub ahead of print]
- 137 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol.* 1993 Nov;150(5 Pt 2):1681-95.
- 138 Han E, Black LK, Lavelle JP. Incontinence related to management of benign prostatic hypertrophy. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007 Dec;5(4):324-34.
- 139 Kok DJ, Wolffenbuttel KP, Minekus JP, van Mastrigt R, Nijman JM. Changes in bladder contractility and compliance due to urethral obstruction: a longitudinal followup of guinea pigs. *J Urol.* 2000 ;164(3 Pt 2):1021-4.
- 140 Dubbelman Y, Groen J, Wildhagen M, Rikken B, Bosch R. Quantification of changes in detrusor function and pressure-flow parameters after radical prostatectomy: relation to postoperative continence status and the impact of intensity of pelvic floor muscle exercises. *Neurourol Urodyn.* 2012 Jun;31(5):637-41.
- 141 Dirksen SR, Kirschner KF, Belyea MJ. Association of Symptoms and Cytokines in Prostate Cancer Patients Receiving Radiation Treatment. *Biol Res Nurs.* 2013 May 30. [Epub ahead of print]
- 142 Brandeis JM, Litwin MS, Burnison CM, Reiter RE. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Urol.* 2000 Mar;163(3):851-7.
- 143 Litwin MS, Gore JL, Kwan L, Brandeis JM, Lee SP, Withers HR, Reiter RE. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer.* 2007 Jun 1;109(11):2239-47.

- 144 Kyrдалen AE, Dahl AA, Hernes E, Småstuen MC, Fosså SD. A national study of adverse effects and global quality of life among candidates for curative treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 2013 Feb;111(2):221-32.
- 145 Zugor V, Miskovic I, Matzel K, Hohenberger W, Neuhuber W, Labanaris A, et al. [Disorders in urinary bladder micturition after rectal operations]. [Article in German] *Chirurg.* 2010 Jan;81(1):56-60.
- 146 Villena-Heinsen C, Metzgeroth GS, Tossounidis I, Berner K, Schmidt W. [Urodynamic parameters and continence after radical Wertheim-Meigs-Okabayashi hysterectomy]. [Article in German] *Zentralbl Gynakol.* 1997;119(10):476-82.
- 147 Pisarska M, Sajdak S. Lower urinary tract function after postoperative radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):490-4.
- 148 Frank SJ, Kudchadker RJ, Kuban DA, De Crevoisier R, Lee AK, Cheung RM, et al. A volumetric trend analysis of the prostate and seminal vesicles during a course of intensity-modulated radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 2010 Apr;33(2):173-5.
- 149 Zechmann CM, Aftab K, Didinger B, Giesel FL, Zamecnik P, Thieke C, Fütterer JJ, Kopp-Schneider A, Kauczor HU, Delorme S. Changes of prostate gland volume with and without androgen deprivation after intensity modulated radiotherapy - A follow-up study. *Radiother Oncol.* 2009 Mar;90(3):408-12.
- 150 Zechmann CM, Simpfendorfer T, Giesel FL, Zamecnik P, Thieke C, Hielscher T, Meinzer HP, Delorme S. Comparison of peripheral zone and central gland volume in patients undergoing intensity-modulated radiotherapy. *Comput Assist Tomogr.* 2010 Sep-Oct;34(5):739-45.
- 151 Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Asakawa I, Hasegawa M, Konishi N. Variations in international prostate symptom scores, uroflowmetric parameters, and prostate volume after (125)I permanent brachytherapy for localized prostate cancer. *Urology.* 2009 Aug;74(2):407-11.
- 152 Choo R, Do V, Herschorn S, DeBoer G, Danjoux C, Morton G, Cheng CH, Barak I, Preiner J. Urodynamic changes at 18 months post-therapy in patients treated with external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 1;53(2):290-6.
- 153 Lajer H, Thranov IR, Bagi P, Aage Engelholm S. Evaluation of urologic morbidity after radiotherapy for cervical carcinoma by urodynamic examinations and patient voiding schemes: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Dec 1;54(5):1362-8.

- 154 Berges R, Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. *World J Urol.* 2011 Apr;29(2):171-8.
- 155 Orio PF 3rd, Merrick GS, Allen ZA, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, et al. External beam radiation results in minimal changes in post void residual urine volumes during the treatment of clinically localized prostate cancer. Orio PF 3rd, Merrick GS, Allen ZA, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, Galbreath RW. *Radiat Oncol.* 2009 Jul 22;4:26.
- 156 Chuang FC, Kuo HC. Management of lower urinary tract dysfunction after radical hysterectomy with or without radiotherapy for uterine cervical cancer. *J Formos Med Assoc.* 2009 Aug;108(8):619-26.
- 157 Yamada Y, Minowada S, Aruga T, Homma Y. Contracted bladder developing after prostate brachytherapy. *Int J Urol.* 2012 Oct;19(10):951-3. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03077.x. Epub 2012 Jun 24.
- 158 Chang JS, Yoon HI, Cha HJ, Chung Y, Cho Y, Keum KC, Koom WS. Bladder filling variations during concurrent chemotherapy and pelvic radiotherapy in rectal cancer patients: early experience of bladder volume assessment using ultrasound scanner. *Radiat Oncol J.* 2013 Mar;31(1):41-7.
- 159 Sekido N, Miyanaga N, Kikuchi K, Takeshima H, Akaza H. Lower urinary tract function after intra-arterial chemotherapy with concurrent pelvic radiotherapy for invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1999 ;29(10):479-84.
- 160 Giannantoni A, Mearini E, Zucchi A, Costantini E, Mearini L, Bini V, Porena M. Bladder and urethral sphincter function after radical retropubic prostatectomy: a prospective long-term study. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):657-64.
- 161 Porena M, Mearini E, Mearini L, Vianello A, Giannantoni A. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):38-45.
- 162 Kielb SJ, Clemens JQ. Comprehensive urodynamics evaluation of 146 men with incontinence after radical prostatectomy. *Urology.* 2005;66(2):392-6.
- 163 Sekido N, Kawai K, Akaza H. Lower urinary tract dysfunction as persistent complication of radical hysterectomy. *Int J Urol.* 1997 May;4(3):259-64.

- 164 Oda Y, Todo Y, Hanley S, Hosaka M, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N. Risk factors for persistent low bladder compliance after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jan;21(1):167-72.
- 165 Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Abnormal urodynamic findings after radical hysterectomy or pelvic irradiation for cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 ;63(2):169-74.
- 166 Cho SY, Yi JS, Oh SJ. The clinical significance of poor bladder compliance. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(8):1010-4.
- 167 Kershen RT, Azadzo KM, Siroky MB. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):121-5.
- 168 Salinas J, Virseda M, Fuente MP, Mellado F, Uson AC. A study on the viscoelastic properties of the urinary bladder in dogs. *Urol Int*. 1992;49(4):185-90.
- 169 Salinas J, Virseda M, Mellado F, Fuente MP, Uson AC. Importance of the active component of the detrusor muscle in bladder compliance. *Urol Int*. 1992;48(1):39-41.
- 170 Sorensen S, Knudsen UB, Kirkeby HJ, et al. Urodynamic investigations in healthy fertile females during the menstrual cycle. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 1988;114:28-34.
- 171 Antonakopoulos GN, Hicks RM, Hamilton E, Berry RJ. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. *Br J Cancer*. 1982 Sep;46(3):403-16.
- 172 Antonakopoulos GN, Hicks RM, Berry RJ. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J Pathol*. 1984 Jun;143(2):103-16.
- 173 Shin JC, Park CI, Kim HJ, Lee IY. Significance of low compliance bladder in cauda equina injury. *Spinal Cord*. 2002 ;40(12):650-5.
- 174 Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in radiation myelopathy. *J Spinal Disord*. 1993;6(5):402-5.
- 175 Patel H, Peddada AV, Zimmern PE, Hernandez R, Kagan R. Risk of incontinence with transurethral resection of the prostate after radiation therapy for prostate cancer. *J Surg Oncol*. 1997 ;64(2):127-9.
- 176 Axelsen SM, Bek KM, Petersen LK. Urodynamic and ultrasound characteristics of incontinence after radical hysterectomy. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(6):794-9.

- 177 Song C, Doo CK, Hong JH, Choo MS, Kim CS, Ahn H. Relationship between the integrity of the pelvic floor muscles and early recovery of continence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2007 Jul;178(1):208-11.
- 178 Kleinhans B, Gerharz E, Melekos M, Weingärtner K, Kälble T, Riedmiller H. Changes of urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 1999;35(3):217-21; discussion 221-2.
- 179 Giannantoni A, Mearini E, Di Stasi SM, Mearini L, Bini V, Pizzirusso G, et al. Assessment of bladder and urethral sphincter function before and after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2004 ;171(4):1563-6.
- 180 Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol*. 1998;33(4):359-64.
- 181 Zwergel U, Wullich B, Lindenmeir U, Rohde V, Zwergel T. Long-term results following transurethral resection of the prostate. *Eur Urol*. 1998;33(5):476-80.
- 182 Ishiyama H, Hirayama T, Jhaveri P, Satoh T, Paulino AC, Xu B, et al. There an Increase in Genitourinary Toxicity in Patients Treated With Transurethral Resection of the Prostate and Radiotherapy?: A Systematic Review. *Am J Clin Oncol*. 2012 Jun;14. [Epub ahead of print]
- 183 Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96(18):1358-67.
- 184 Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, et al. Prostate Cohort Initiative. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005 Feb;74(2):197-201.
- 185 Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol*. 1998 Jan;159(1):164-6.
- 186 Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):436-45..
- 187 Litwin MS. Health related quality of life in older men without prostate cancer. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1180-4.

- 188 Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, Kuo TM, Wu Y, Stürmer T, et al. Comparative Effectiveness of Intensity-Modulated Radiotherapy and Conventional Conformal Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *JAMA Intern Med.* 2013 May 20;1-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1020. [Epub ahead of print]
- 189 Webber C, Brundage MD, Siemens DR, Groome PA. Quality of care indicators and their related outcomes: A population-based study in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013 May 27. pii: S0167-8140(13)00192-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.017. [Epub ahead of print]
- 190 Thomas RJ, Holm M, Williams M, Bowman E, Bellamy P, Andreyev J, et al. Lifestyle factors correlate with the risk of late pelvic symptoms after prostatic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013 Apr;25(4):246-51.
- 191 Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Kneib TG, Steiner MS. Preservation of putative continence nerves during radical retropubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence. *Urology.* 1998 Jun;51(6):960-7.
- 192 Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol Urodyn.* 2006;25(1):2-7.
- 193 Zermann DH, Ishigooka M, Wunderlich H, Reichelt O, Schubert J. A study of pelvic floor function pre- and postradical prostatectomy using clinical neurourological investigations, urodynamics and electromyography. *Eur Urol.* 2000 Jan;37(1):72-8.
- 194 Zermann DH, Lindner H, Huschke T, Scholle HC, Schumann NP, Schubert J. [EMG surface polygraphy of the pelvic floor--description of functional changes after radical prostatectomy]. [Article in German] *Wien Med Wochenschr.* 1997;147(17):393-6.
- 195 Chung DE, Dillon B, Kurta J, Maschino A, Cronin A, Sandhu JS. Detrusor underactivity is prevalent after radical prostatectomy: a urodynamic study including risk factors. *Can Urol Assoc J.* 2012 ; 24:1-5.
- 196 Aboseif SR, Konety B, Schmidt RA, Goldfien SH, Tanagho EA, Narayan PA. Preoperative urodynamic evaluation: does it predict the degree of urinary continence after radical retropubic prostatectomy? *Urol Int.* 1994;53(2):68-73.
- 197 Aganovic D, Hadziosmanovic O, Prcic A, Kutovac B. The significance of the influence of aging and infravesical obstruction caused by benign prostatic enlargement on detrusor impairment. *Med Arh.* 2012;66(3):185-9.

- 198 Lin HH, Yu HJ, Sheu BC, Huang SC. Importance of urodynamic study before radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 May;81(2):270-2.
- 199 Sullivan MP, Yalla SV. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1995-2000.
- 200 Martin L, Thiery-Vuillemin A, Kleinclauss F. [Treatment of bladder outlet obstruction in locally advanced prostate cancer]. [Article in French] *Prog Urol*. 2013 May;23(6):386-8.
- 201 Cho HJ, Jung TY, Kim DY, Byun SS, Kwon DD, Oh TH, et al. Prevalence and risk factors of bladder neck contracture after radical prostatectomy. *Korean J Urol*. 2013 May;54(5):297-302.
- 202 Hossain AK, Alam AK, Habib AK, Rashid MM, Rahman H, Islam AK, et al. Comparison between prostate volume and intravesical prostatic protrusion in detecting bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2012 Apr;38(1):14-7.
- 203 Park SC, Lee JW, Rim JS. [The relationship between intravesical prostatic protrusion and pressure flow study findings in patients with benign prostate obstruction/lower urinary tract symptoms]. [Article in Spanish] *Actas Urol Esp*. 2012 Mar;36(3):165-70.
- 204 Gomes CM, Nunes RV, Araújo RM, Sacomani CR, Trigo-Rocha FE, Bruschini H, et al. Urodynamic evaluation of patients with lower urinary tract symptoms and small prostate volume. *Urol Int*. 2008;81(2):129-34.
- 205 Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms, prostate volume, and urodynamic findings in elderly male volunteers without and with LUTS and in patients with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001 Dec;58(6):966-71.
- 206 Wehle MJ, Lisson SW, Buskirk SJ, Broderick GA, Young PR, Igel TC. Prediction of genitourinary tract morbidity after brachytherapy for prostate adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(3):314-7.
- 207 Din OS, Thanvi N, Ferguson CJ, Kirkbride P. Palliative prostate radiotherapy for symptomatic advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):192-6.
- 208 Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Witte MG, van Herk M, Pos FJ, Lebesque JV. Urinary obstruction in prostate cancer patients from the Dutch trial (68 Gy vs. 78 Gy):

relationships with local dose, acute effects, and baseline characteristics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep 1;78(1):19-25.

209 Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, Lee JK, Lee BK, Choo YM, et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol*. 2012 May;53(5):342-8.

210 Vervest HA, Barents JW, Haspels AA, Debruyne FM. Radical hysterectomy and the function of the lower urinary tract. Urodynamic quantification of changes in storage and evacuation function. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68(4):331-40.

211 Gamé X, Rischmann P, Arnal JF, Malavaud B. [Role of estrogens in lower urinary tract physiology and physiopathology]. [Article in French] *Prog Urol*. 2013 Jun;23(8):502-10.

212 DeLuca AM, Johnstone PA, Ollayos CW, Bacher JD, Terrill RE, Kinsella TJ, et al. Tolerance of the bladder to intraoperative radiation in a canine model: a five-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Sep 30;30(2):339-45.

213 Bosch JL, Kranse R, van Mastrigt R, Schröder FH. Dependence of male voiding efficiency on age, bladder contractility and urethral resistance: development of a voiding efficiency nomogram. *J Urol*. 1995 ;154(1):190-4.

214 Méndez-Rubio S, Chiarelli L, Salinas-Casado J, Cano S, Virseda-Chamorro M, Ramírez JC, et al. ["Post micturition residual; urodynamic"]. [Article in Spanish] *Actas Urol Esp*. 2010 Apr;34(4):365-71.

215 Levin RM, Schuler C, Leggett RE, Callaghan C, Maknuru S. Partial outlet obstruction in rabbits: duration versus severity. *Int J Urol*. 2013 Jan;20(1):107-14..

216 Smith PP. Aging and the underactive detrusor: a failure of activity or activation? *Neurourol Urodyn*. 2010 Mar;29(3):408-12.

217 Goldberg ID, Bloomer WD, Dawson DM. Nervous system toxic effects of cancer therapy. *JAMA*. 1982 Mar 12;247(10):1437-41.

218 Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Fernández Ajubita H, Ramírez Fernández JC, Fuentes Márquez I, Resel Estévez L. Urodinámica de la incontinencia urinaria post prostatectomía radical *Arch Esp Urol*. 1998 ;51(8):801-10.

219 Yalla SV, Dibenedetto M, Fam BA, Blunt KJ, Constantinople N, Gabilondo FB. Striated sphincter participation in distal passive urinary continence mechanisms:

studies in male subjects deprived of proximal sphincter mechanism. *J Urol*. 1979 Nov;122(5):655-60.

220 Falah M, Schiff D, Burns TM. Neuromuscular complications of cancer diagnosis and treatment. *J Support Oncol*. 2005;3(4):271-82.

221 Yeoh E, Sun WM, Russo A, Ibanez L, Horowitz M. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 ;35(5):1003-10.

222 Iglicki F, Coffin B, Ille O, Flourié B, Amarenco G, Lémann M, et al. Fecal incontinence after pelvic radiotherapy: evidences for a lumbosacral plexopathy. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1996 ;39(4):465-7.

223 Esteban Fuertes M, Salinas Casado J, Resel Estévez L, Sánchez Chapado M. Disfunción neurógena vesicouretral postoperatoria: aspectos clínicos y conceptuales en un análisis de una serie de 152 pacientes. *Arch Esp Urol*. 1998 ;51(9):901-16.

224 Nishihara K, Kawai H, Kanemura N, Hara M, Naruse H, Gomi T. A novel approach for evaluating nerve function in healthy elderly persons: A pilot study. *Med Sci Monit*. 2013 Apr 29;19:309-16.

225 Esteban Fuertes M, Salinas Casado J, Resel Estévez L. [Functional reinnervation in patients with a diagnosis of lower motor neuron neurogenic bladder: prognostic and therapeutic considerations]. [Article in Spanish] *Arch Esp Urol*. 1998 Oct;51(8):791-800

226 Turollo A, Balani A, Roseano M, Scaramucci M, Guidolin D, Pistan V, et al. [Functional complications of the lower urinary tract after curative exeresis for cancer of the rectum]. [Article in Italian] *Tumori*. 2003 Jul-Aug;89(4 Suppl):98-102.

227 Vorstman B, Schlossberg S, Kass L. Investigations on urinary bladder reinnervation. Historical perspective and review. *Urology*. 1987 Aug;30(2):89-96.

228 Nouhaud FX, Caremel R, Leroi AM, Grise P. Bladder reinnervation with creation of a "somato-autonomic" reflex pathway in spinal cord injured or spina bifida, a new way for treatment?]. [Article in French] *Prog Urol*. 2011 Sep;21(8):501-7.

229 Lim JF, Tjandra JJ, Hiscock R, Chao MW, Gibbs P. Preoperative chemoradiation for rectal cancer causes prolonged pudendal nerve terminal motor latency. *Dis Colon Rectum*. 2006 Jan;49(1):12-9..

- 230 Sajadi KP, Lin DL, Steward JE, Balog B, Dissaranan C, Zaszczurynski P, Gill BC, Jiang HH, Kerns JM, Damaser MS. Pudendal nerve stretch reduces external urethral sphincter activity in rats. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1389-95.
- 231 Mazo EB, Kribodorodov GG, Kasatkina LF, Shkol'nikov ME. [Electromyographic evidence in conservative treatment of stress enuresis in women]. [Article in Russian] *Urologiia*. 2001 Sep-Oct;(5):29-34.
- 232 Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, Saltz LB, Wong WD, Paty PB, et al. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 2011 Sep;54(9):1090-7.
- 233 P. M. Samper Ots, M. A. Pérez-Escutia, M. A. Cabezas. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*, 2005; 28 (2):71-77
- 234 Buglione M, Toninelli M, Pietta N, Ambrosi E, Filippini M, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Bertoni F, Caraffini B, Magrini SM.A[Post-radiation pelvic disease and ureteral stenosis: physiopathology and evolution in the patient treated for cervical carcinoma. Review of the literature and experience of the Radium Institute]. [Article in Italian] *rch Ital Urol Androl*. 2002 Mar;74(1):6-11.
- 235 Williams G, Wallace DM, Bloom HJ, Stevenson JJ.Vesico-ureteric reflux following interstitial irradiation of the urinary bladder. *Proc R Soc Med*. 1971 ;64(1):64-6.
- 236 Ponthieu A, Lereboure H. Reflux vésico-urétéral après prostatectomie radicale. *J Urol (Paris)*. 1987;93(4):233-5.
- 237 Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschläger S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Onkologie*. 2003 Aug;26(4):334-40.
- 238 Rollino C, D'Urso L, Beltrame G, Ferro M, Quattrocchio G, Quarello F.G . [Vesicoureteral reflux in adults]. [Article in Italian]*Ital Nefrol*. 2011 Nov-Dec;28(6):599-611
- 239 Salinas Casado J, Martín García C, Virseda Chamorro M, et al. Actualización videourodinámica de la clasificación del reflujo vesicoureteral en el niño. *Archivos Españoles de Urología*, vol. 61, núm. 2, marzo, 2008, pp. 180-184,
- 240 Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR; CaPSURE Investigators. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):529-34.

- 241 Hindson BR, Millar JL, Matheson B. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors. *Brachytherapy*. 2013 Jan-Feb;12(1):50-5.
- 242 Myers MA, Hagan MP, Todor D, Gilbert L, Mukhopadhyay N, Randolph J, Heimiller J, Anscher MS. Phase I/II trial of single-fraction high-dose-rate brachytherapy-boosted hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Brachytherapy*. 2012 Jul-Aug;11(4):292-8.
- 243 Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. Use of conformal high-dose rate brachytherapy for management of patients with prostate cancer: optimizing dose escalation. *Tech Urol*. 2000 Jun;6(2):135-45.
- 244 Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):204-12.
- 245 Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Lockett MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Mar 1;28(4):811-9.
- 246 Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, Johnson RJ, Russ HH, Hanks GE, Perez CA, Zininger M, Martz KL, Gardner P. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Mar;13(3):351-7.
- 247 Earley JJ, Abdelbaky AM, Cunningham MJ, Chadwick E, Langley SE, Laing RW. Correlation between prostate brachytherapy-related urethral stricture and peri-apical urethral dosimetry: a matched case-control study. *Radiother Oncol*. 2012 Aug;104(2):187-91.
- 248 Lane BR, Stein DE, Remzi FH, Strong SA, Fazio VW, Angermeier KW. Management of radiotherapy induced rectourethral fistula. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1382-7; discussion 1387-8.
- 249 Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):136-42.
- 250 Mundy AR, Andrich DE. Urorectal fistulae following the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2011 Apr;107(8):1298-303.

251 Chrouser KL, Leibovich BC, Sweat SD, Larson DW, Davis BJ, Tran NV, Zincke H, Blute ML. Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer. J Urol. 2005 Jun;173(6):1953-7.